

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LAIS DANCIGUER GUANAES

OBTENÇÃO DE SAIS DE PIRIDÍNIO E PIRIDINAS ATRAVÉS DA OXIDAÇÃO DE  
DI-HIDROPIRIDINAS DE HANTZSCH



CURITIBA

2015

LAIS DANCIGUER GUANAES

OBTENÇÃO DE SAIS DE PIRIDÍNIO E PIRIDINAS ATRAVÉS DA OXIDAÇÃO DE  
DI-HIDROPIRIDINAS DE HANTZSCH

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, no Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Alan Guilherme Gonçalves  
Co-orientadores: Prof. Dr. Diogo Ricardo Bazan  
Ducatti e Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sandra Mara Woranovicz Barreira.

CURITIBA

2015

Guanaes, Lais Danciguer

Obtenção de sais de piridínio e piridinas através da oxidação de di-hidropiridinas de Hantzsch / Lais Danciguer Guanaes – Curitiba, 2015.  
141 f. : il. (algumas color.) ; 30 cm.

Orientador: Professor Dr. Alan Guilherme Gonçalves

Coorientador: Professor Dr. Diogo Ricardo Bazan Ducatti

Coorientadora: Professora Dra. Sandra Mara Woranovicz Barreira

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. 2015.

Inclui bibliografia

1. Di-hidropiridinas. 2. Sais de piridínio. 3. Síntese de Hantzsch. 4. Aromatização oxidativa. I. Gonçalves, Alan Guilherme. II. Ducatti, Diogo Ricardo Bazan. III. Barreira, Sandra Mara Woranovicz, IV. Universidade Federal do Paraná. V. Título.

CDD 547.593

## **TERMO DE APROVAÇÃO**

**LAIS DANCIGUER GUANAES**

**Título: "Obtenção de sais de piridínio e piridinas através da oxidação de dihidropiridinas de Hantzsch"**

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, área de concentração: Insumos, medicamentos e correlatos.



Prof. Dr. Alan Guilherme Gonçalves  
Orientador



Profa. Dra. Angela Cristina Leal Badaró Trindade  
Universidade Federal do Paraná



Prof. Dr. Alexandre Orsato  
Faculdade Pequeno Príncipe

Curitiba, 24 de fevereiro de 2015.

Dedico este trabalho a Deus, a minha família e aos meus orientadores.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu amado amigo, DEUS, detentor de todo conhecimento e responsável pela minha capacitação, pois sem Ele nada sou e nada sei.

Ao meu pai José e a minha mãe Márcia que foram os escolhidos para me instruir e me preparar para vida. Agradeço a eles por terem como prioridade em suas vidas a minha educação. Ao meu namorado Edson, meu grande incentivador, que desde o começo acreditou em mim e esteve comigo do princípio ao fim. Aos seus pais Edson e Regina, por de todas as maneiras estarem do nosso lado durante o mestrado.

Aos meus orientadores Professor Alan, Professor Diogo e Professora Sandra pela confiança, por todo o acompanhamento durante o trabalho, pela dedicação, orientação, pelo incentivo, pelo acolhimento e amizade que se construiu durante esse período.

Aos meus colegas de laboratório: Camila, Jaqueline, Janaína, Gislaine, Marina, Matheus, Andressa, Vitor, Roberta, Michele, Ester (laboratório 248) e Fran (laboratório anexo 3) pela amizade e apoio. Aos alunos de IC Tatiane e Luiz que trabalharam diretamente comigo. Em especial a Stephanie e Juliana que me ajudaram na adaptação no laboratório, no compartilhar de conhecimento, sendo minhas grandes companheiras.

Ao departamento de Bioquímica da UFPR, em especial aos professores Miguel Nosedá e Maria Eugênia Duarte pela prontidão em ajudar. Ao professor Guilherme I. Sassaki pela disponibilização do laboratório de RMN e aos seus alunos Arquimedes e Diego Popó pelo auxílio na aquisição dos espectros de RMN. Aos professores Luciano Fernandes Huergo e Marcelo Müller pelo auxílio, treinamento e disponibilização do laboratório de espectrometria de massas. Ao departamento de Química da UFPR, na pessoa do Professor Anderson Barison pelo auxílio nas análises de RMN. A professora Vanete Thomaz Soccol e ao doutorando Ricardo Fendrich pela parceria no teste biológico.

Aos membros da banca examinadora, Professor Alexandre Orsato e Professora Angela Cristina Leal Badaró Trindade pela disponibilidade e atenção.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, PRONEXCarboidratos, Fundação Araucária pelo suporte financeiro e a CAPES pela bolsa de estudos.

## RESUMO

A aromatização oxidativa de di-hidropiridinas tem chamado a atenção de pesquisadores de diversas áreas desde o fim do século XIX, a fim de explicar o processo de transferência de hidreto da coenzima NADH nos processos biológicos. Inúmeros protocolos oxidativos para a aromatização de 1,4-di-hidropiridinas têm sido desenvolvidos. Contudo, a aromatização de di-hidropiridinas *N*-substituídas ainda apresenta poucos estudos e esta parece ser mais difícil do que as reações envolvendo as 1,4-di-hidropiridinas. Com o intuito de solucionar este problema este trabalho buscou desenvolver uma metodologia de aromatização oxidativa que fosse aplicável tanto para di-hidropiridinas *N*-substituídas quanto para 1,4-di-hidropiridinas. Para isto, foram sintetizados cinco *N*-fenil-di-hidropiridinas, uma *N*-metil-di-hidropiridina e duas 1,4-di-hidropiridinas. Para a aromatização destas di-hidropiridinas, foi desenvolvido um novo método, o qual se baseia na utilização do ácido de Lewis trifluoreto de boro dietil eterato ( $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ). É importante destacar que o método desenvolvido neste trabalho dispensa a utilização de oxidantes, tais como quinonas, peróxidos, nitratos e cromatos, os quais são muitíssimos empregados nos métodos de aromatização de di-hidropiridinas descritos na literatura. Durante o desenvolvimento do método foi observado que o uso de oxigênio atmosférico, excesso de  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ , temperaturas próximas a 0 °C e ausência de luz constituem condições importantes para o sucesso da reação. O método desenvolvido mostrou-se eficiente, versátil e inovador para obtenção dos sais de piridínio e piridinas.

Palavras-chave: di-hidropiridinas, sais de piridínio, piridina, síntese de Hantzsch, aromatização oxidativa.

## ABSTRACT

The oxidative aromatization of dihydropyridines has attracted the attention of researchers from diverse areas since the end of the XIX century. This interest basically lies on the possibility of investigating the mechanism of hydride transfer promoted by NADH coenzyme. Innumerable protocols devoted to the oxidation of 1,4-dihydropyridines have been developed; however the aromatization of *N*-substituted dihydropyridines is still little studied and appears to be more difficult than the case of the 1,4-dihydropyridines. In order to solve this problem, this study aimed the development of a new method capable of promoting the aromatization of both *N*-substituted dihydropyridines and 1,4-dihydropyridines. For this purpose, we first synthesized five *N*-phenyl-dihydropyridines, one *N*-methyl-dihydropyridine and two 1,4-dihydropyridines to serve as starting materials. The aromatization of these dihydropyridines was performed by the new method herein developed, which was based on the utilization of the Lewis acid boron trifluoride diethyl etherate ( $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ), in the absence of commonly used oxidizing agents, such as quinones, peroxides, nitrates and chromates. During the development of the method, we could observe that the use of atmospheric air, excess of  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ , temperatures close to 0 °C and absence of light were important for reaction success. The method herein developed was proven to be efficient, versatile and innovative to obtain pyridinium salts and pyridines.

Key-words: dihydropyridines, pyridinium salts, pyridine, Hantzsch synthesis, oxidative aromatization.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Sais de piridínio (1-6) e piridinas (7 e 8).....	16
Figura 2: <i>N</i> -fenil-di-hidropiridinas (9-13), <i>N</i> -metil-di-hidropiridina (14), piridinas (15-16). .....	17
Figura 3: 1,2-DHP (17), 1,4-DHP (18) e 1,6-DHP (19).....	18
Figura 4: Estrutura química da piridina (20). ....	19
Figura 5: Anel piridínio (21). ....	19
Figura 6: Estrutura química do NADH (22), destacando-se o anel DHP. ....	20
Figura 7: Nifedipina (23).....	21
Figura 8: Felodipina (24), nivaldipina (25), amlodipina (26). ....	21
Figura 9: Estrutura química da di-hidropiridina Lacidipina (27). ....	22
Figura 10: CJX1 (28), análogo ao amlodipina (26) (Figura 6). ....	23
Figura 11: 2-picolina (29) ....	23
Figura 12: niacina (30) e 2-vinilpiridina (31). ....	24
Figura 13: Piridoxina (vitamina B6) (32). ....	24
Figura 14: nicotina (33), isoniazida (34), sulfapiridina (35).....	25
Figura 15: Estrutura química do NAD <sup>+</sup> (36), destacando-se o anel piridínio. ....	25
Figura 16: Estrutura do 1,2,4,6-tetrarilpiridínio (37) e 1,2,3,4,5,6-hexarilpiridínio (38), sais de piridínio de primeira geração.....	26
Figura 17: Sal de bipiridínio (39) ....	27
Figura 18: Molécula representativa do sistema D-S-A (40).....	28
Figura 19: Representação do sal 1,2,4,6-tetrafenilpiridínio (41) e sua configuração não-coplanar. ....	30
Figura 20: Sais de piridínio com diferentes substituintes na posição <i>N</i> .....	31
Figura 21: Estruturas geral de um sal de 1-natilpiridínio (47).....	31
Figura 22: Representação genérica de uma reação de multicomponentes. ....	32
Figura 23: Estrutura do sal de pirílio (79). ....	39
Figura 24: Posicionamento dos orbitais do anel piridínico. ....	41
Figura 25: Comparação entre a molécula de piridina (a esquerda) e a molécula de triethylamina (a direita).....	42
Figura 26: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da enamina sintetizada a partir de acetoacetato de metilae anilina. ....	57

Figura 27: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da enona sintetizada a partir de acetoacetato de metila e benzaldeído. ....	57
Figura 28: Apresentação do eixo de simetria das <i>N</i> -DHPs. ....	59
Figura 29: Mapa de correlação HSQC da <i>N</i> -DHP 9. ....	60
Figura 30: Mapa de correlação HMBC da <i>N</i> -DHP 9. ....	60
Figura 31: Sobreposição dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ da 1,4-DHP (preto) 15 e da <i>N</i> -metil-DHP 14 (vermelho). ....	66
Figura 32: Espectros UV-vis Sais de piridínio <sup>a,b</sup> 1-5 e <i>N</i> -DHP <sup>c,d</sup> 9-13. ....	76
Figura 33: Espectro de UV-vis 1,4-DHPs <sup>a</sup> 15 e 16 v.s. Piridinas <sup>a</sup> 7 e 8. ....	77
Figura 34: Espectro de UV-vis Composto <sup>a</sup> 1 v.s. 6. ....	78

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reação de multicomponentes de Hantzsch. ....	33
Esquema 2: Síntese de di-hidropiridinas via intermediários enona e enamina. ....	34
Esquema 3: Síntese de Guareschi-Thorpe. ....	35
Esquema 4: Síntese de piridinas de Chichibabin. ....	35
Esquema 5: Síntese de Bohmann-Rahtz. ....	36
Esquema 6: Síntese de Kröhnke. ....	36
Esquema 7: Síntese de Boger. ....	37
Esquema 8: Síntese de Kondrat'eva. ....	37
Esquema 9: Síntese de Boekelheide. ....	38
Esquema 10: Síntese de Ciamician-Dennstedt. ....	38
Esquema 11: Síntese de um sal de piridínio via transformação do sal de pirílio. ....	39
Esquema 12: Síntese do sal de Zincke. ....	40
Esquema 13: Reação de Zincke. ....	40
Esquema 14: Rota sintética da síntese das <i>N</i> -fenil-di-hidropiridinas 9–13. ....	45
Esquema 15: Síntese das 1,4-di-hidropiridinas 15 e 16. ....	46
Esquema 16: Síntese da <i>N</i> -metil-di-hidropiridina 14. ....	47
Esquema 17: Síntese dos sais de piridínio 1–6. ....	48
Esquema 18: Síntese das piridinas 7 e 8. ....	49
Esquema 19: Mecanismo de reação para formação do intermediário enamina obtido a partir do acetoacetato de metila e da anilina. ....	55

Esquema 20: Mecanismo de reação para a formação do intermediário enona obtido a partir do acetoacetato de metila e benzaldeído.....	56
Esquema 21: Mecanismo de formação de uma <i>N</i> -fenil-di-hidropiridina obtida a partir de seus intermediários enona e enamina.....	58
Esquema 22: Mecanismo da RMC de Hantzsch.....	63
Esquema 23: Mecanismo de reação para a obtenção da <i>N</i> -metil-DHP 14.....	66

### LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Rendimentos referentes as sínteses das <i>N</i> -DHP 10–13.....	61
Tabela 2: Rendimentos referentes as sínteses das 1,4-DHP 15 e 16.....	64
Tabela 3: Agentes oxidantes empregados na aromatização oxidativa de <i>N</i> -DHPs descritos na literatura .....	67
Tabela 4: Avaliação da eficiência dos agentes oxidantes frente a aromatização oxidativa da <i>N</i> -DHP 9 para a obtenção do sal de piridínio 1 .....	69
Tabela 5: Aromatização oxidativa promovida por ácidos .....	71
Tabela 6: Otimização da aromatização oxidativa promovida por BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub> .....	72
Tabela 7: Rendimentos dos sais de piridínio 1–6 e piridinas 7 e 8, sintetizados a partir das di-hidropiridinas 9-16, usando a condição otimizada na Tabela 6, reação 5. ....	74

### LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Inibição promovida pela <i>N</i> -DHP 12 contra <i>Leishmania amazonensis</i> em diferentes concentrações. ....	79
Gráfico 2: Avaliação biológica das <i>N</i> -DHPs 9, 11 e 12 frente a espécie <i>Leishmania brasiliensis</i> .....	80

## LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

**1,4-DHP:** 1,4-di-hidropiridina  
**1,4-DHPs:** 1,4-di-hidropiridinas  
**Atm:** atmosfera  
**CCD :** cromatografia em camada delgada  
**CDCl<sub>3</sub>:** clorofórmio deuterado  
**DDQ:** 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona  
**DMSO<sub>d6</sub>:** dimetilsulfóxido deuterado  
**Eq.:** equivalente  
**EtOH:** etanol  
**HAc:** ácido acético  
**HMBC:** Heteronuclear Multiple Bond Correlation  
**HSQC:** Heteronuclear Single Quantum Correlation Spectroscopy  
**IV:** infravermelho  
**MeOH:** metanol  
**NADH:** Dinucleotídio de nicotinamida e adenina  
**NADP:** nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato  
**N-DHP:** di-hidropiridina *N*-substituída  
**N-DHPs:** di-hidropiridinas *N*-substituídas  
**[O]:** agente oxidante  
**OMS:** Organização Mundial da Saúde  
**PCC:** clorometano piridínio  
**Q-TOF:** espectrômetro Bruker MicroTOF-Q II XL  
**RMCs:** reações de multicomponentes  
**RMD:** resistência a múltiplas drogas  
**RMN:** ressonância magnética nuclear de carbono  
**TCA:** ácido tricloroacético  
**TEMPO:** 2,2,6,6-tetrametil-1-oxopiperidínio  
**TEMPO/BF<sub>4</sub><sup>+</sup>:** tetrafluoroborato de 2,2,6,6-tetrametil-1-oxopiperidínio  
**TFA:** ácido trifluoroacético  
**TMS:** trimetilsilano  
**UV-vis:** ultravioleta-visível

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	14
1.1 OBJETIVO	16
1.1.1 Objetivo geral	16
1.1.2 Objetivos específicos	17
<b>2. REVISÃO</b>	18
2.1 DI-HIDROPIRIDINAS, PIRIDINAS E SAIS DE PIRIDÍNIO	18
2.1.1 PROPRIEDADES DAS DI-HIDROPIRIDINAS	20
2.1.2 PROPRIEDADES DAS PIRIDINAS	23
2.1.3 PROPRIEDADES DOS SAIS DE PIRIDÍNIO	25
2.1.3.1 CARACTERÍSTICAS FOTOFÍSICAS: ESPECTRO ELETRÔNICO DOS SAIS DE PIRIDÍNIO	29
2.1.3.2 Características fotofísicas: propriedades luminescentes dos sais de piridínio	30
2.2 síntese DE DI-HIDROPIRIDINAS, PIRIDINAS E SAIS DE PIRIDÍNIO	32
2.2.1 síntese de di-hidropiridinas	32
2.2.1.1 Síntese clássica de Hantzsch	32
2.2.1.2 Síntese de Hantzsch via intermediários pré-formados	34
2.2.2 síntese de piridinas	34
2.2.2.1 reações de condensação	34
2.2.2.2 REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO	37
2.2.2.3 Reações de Rearranjo	38
2.2.3 síntese de SAIS DE PIRIDÍNIO	38
2.2.3.1 Síntese de sais de piridínio <i>via</i> transformação de sais de pirílio	39
2.2.3.2 Síntese de sais de piridínio <i>via</i> <i>N</i> -alquilação ou <i>N</i> -arilação de piridinas	39
2.2.3.3 Síntese de sais de piridínio <i>via</i> oxidação de di-hidropiridinas <i>N</i> -substituídas	42
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	44
3.1.1 Síntese das <i>N</i> -FENIL-di-hidropiridinas (9–13)	44

3.1.2	Reação de multicomponente de Hantzsch para obtenção das 1,4-di-hidropiridinas (1,4-DHP) 15 e 16.	46
3.1.3	Síntese da <i>N</i> -metil-di-hidropiridina 14 <i>via</i> alquilação da 1,4-di-hidropiridina 15.	47
3.1.4	Síntese dos sais de piridínio 1–6 através da aromatização oxidativa das di-hidropiridinas <i>N</i> -substituídas 9–14.	48
3.1.5	Síntese das piridinas 7 e 8 através da aromatização oxidativa das 1,4 di-hidropiridinas 15 e 16.	49
3.2	OTIMIZAÇÃO DA SÍNTESE E CÁLCULOS DE RENDIMENTOS	50
3.3	PURIFICAÇÃO	50
3.3.1	Cromatografia em sílica gel	50
3.3.2	Cristalização	51
3.4	CARACTERIZAÇÃO dos compostos sintetizados	51
3.4.1	Ressonância magnética nuclear de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$	51
3.4.2	Espectrometria de massas	52
3.4.3	Espectrometria na região do infravermelho	52
3.4.4	Espectrometria na região do ultravioleta-visível	52
3.5	ENSAIO DE ATIVIDADE LEISHMANICIDA	53
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	54
4.1	SÍNTESE DAS <i>N</i> -FENIL-DI-HIDROPIRIDINAS 9–13	54
4.2	SÍNTESE DAS 1,4-DIHIDROPIDINAS 15 E 16	62
4.3	Síntese da <i>N</i> -metil-DHP 14 <i>via</i> <i>N</i> -alquilação de di-hidropiridina	65
4.5	Atividade leishmanicida das <i>N</i> -DHPs 9, 11 e 12	78
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	81
<b>6</b>	<b>REFÊRENCIAS</b>	82
<b>ANEXO</b>		91

## 1. INTRODUÇÃO

A aromatização oxidativa de 1,4-di-hidropiridinas tem chamado atenção de pesquisadores desde o final do século XIX até os tempos atuais. Muitos estudiosos a investigam a fim de modelar o mecanismo de transferência de hidreto da coenzima biológica NADH (JIA *et al.*, 2014), bem como devido à grande importância farmacológica dos produtos obtidos por meio desta oxidação, as piridinas (HILL, 2010).

Diante disto, tem surgido um número expressivo de protocolos para a aromatização de 1,4-di-hidropiridinas, os quais invariavelmente incluem o uso de oxidantes. Os oxidantes mais empregados são: óxido de molibdênio (LITVIC *et al.*, 2012) nitrato cérico de amoniacal (GUZMAN *et al.*, 1990; MAEZAKI; SUZUKI, 2005; PFISTER, 1990), NOCIO<sup>+</sup> (ZOLFIGOL *et al.*, 2003), radical livre de 2,2,6,6-tetrametil-1-oxopiperidínio (TEMPO) (DONDONI *et al.*, 2003; LOU *et al.*, 2013), dióxido de magnésio (BAGLEY; LUBINU, 2006; CHENG *et al.*, 2014; EYNDE *et al.*, 1995), tetracloreto-1,4-benzoquinona (ARHANCET *et al.*, 2010; GOLDMANN *et al.*, 1990), permanganato de potássio (EYNDE; D'ORAZIO; HAVERBEKE, 1994; MISHRAA; GHOSHA, 2012), óxido de cromo (VI) (O'CALLAGHAN, 1987), peróxido de hidrogênio (PANCHGALLE *et al.*, 2004) e 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona (DDQ) (CHEN *et al.*, 2011).

Paralelamente, a aromatização oxidativa de di-hidropiridinas *N*-substituídas foi pouco estudada. Na literatura foi reportado apenas cinco métodos para oxidação de di-hidropiridinas *N*-substituídas, sendo o uso combinado de peróxido de hidrogênio e ácido perclórico o método mais utilizado (MUTSENIETSE; LUSIS; DUBUR, 1982; XIAO-QING ZHU *et al.*, 2013; ZANDERSONS *et al.*, 1987). Verifica-se que o número de compostos *N*-substituídos oxidados por estes métodos é relativamente pequeno.

A maioria dos estudos de oxidação de di-hidropiridinas utilizam ácidos como auxiliares nos processos de oxidação. Niknam e colaboradores (2006) combinaram o ácido metanossulfônico, nitrato de sódio e dióxido de silício, gerando uma condição heterogênea e obtiveram resultados expressivos na oxidação de 1,4-di-hidropiridinas. O mesmo grupo desenvolveu um trabalho substituindo o ácido metanossulfônico por ácido oxálico em 2000 (ZOLFIGOL *et al.*, 2000). Wu e Chen (2005), combinaram um

suporte de diatomito com ácido peracético como método de oxidação. Em outros casos, o ácido é utilizado como solvente reacional, como é o caso do ácido acético (DEHGHANPOUR; HERAVI; DERIKVAND, 2007; FILIPAN-LITVIĆ; LITVIĆ; VINKOVIĆ, 2008; HERAVI *et al.*, 2005; SHAIKH; CHEN, 2010).

Este trabalho, portanto, buscou o desenvolvimento de uma nova condição para promover a aromatização de di-hidropiridinas, especialmente daquelas que possuem um terceiro substituinte no nitrogênio que ocupa a posição 1 (N-1, di-hidropiridinas *N*-substituídas) do anel di-hidropiridínico. Para tal, selecionou-se o ácido de Lewis trifluoreto de boro dietileterato ( $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ) para promoção destas reações, devido a sua reconhecida performance como excelente ácido de Lewis e sua volatilidade, o que facilita a remoção do mesmo ao fim da reação.

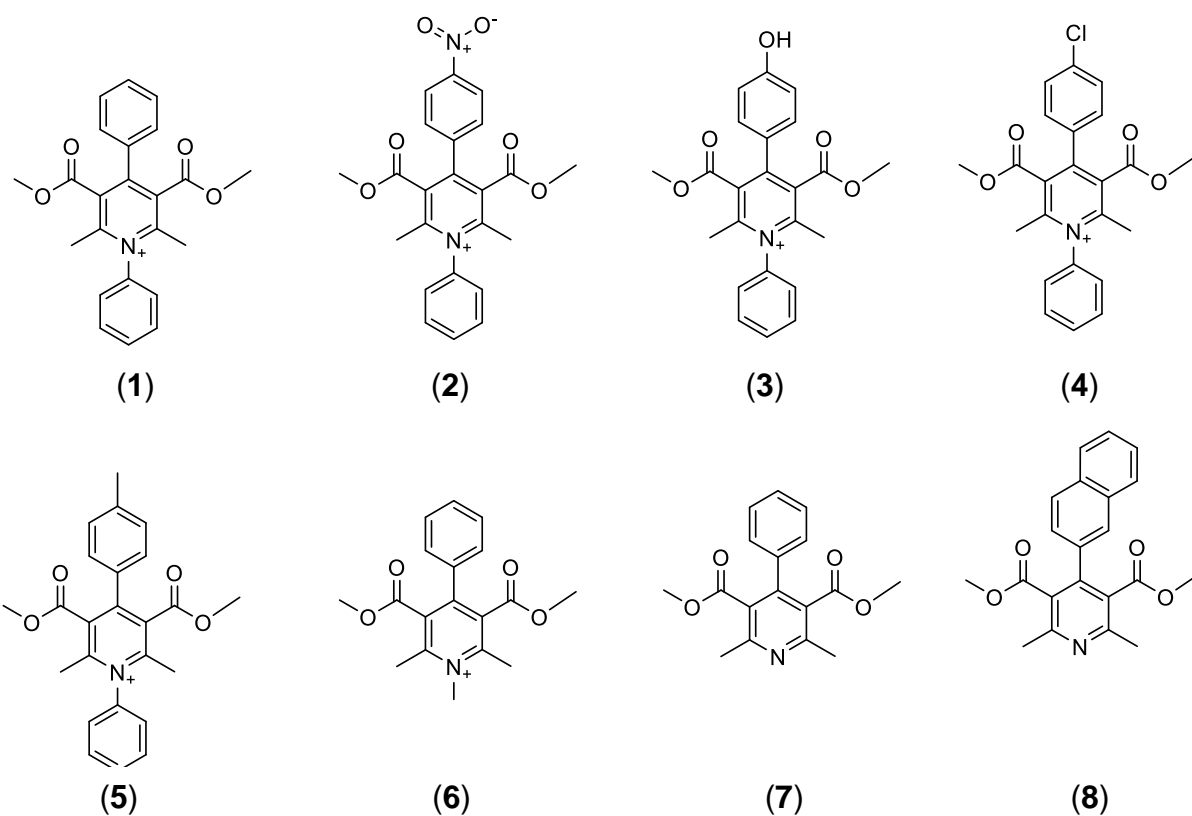
Durante o desenvolvimento deste trabalho foi testada a combinação do  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  com alguns oxidantes, tais como: TEMPO e  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Surpreendentemente, a melhor condição encontrada envolvia a utilização isolada do  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ , sem a utilização conjunta de um oxidante clássico. Subsequentemente, através de uma série de otimizações, foi desenvolvido um método empregando  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ , o qual foi capaz de promover a aromatização principalmente de di-hidropiridinas *N*-substituídas. A versatilidade do método também foi atestada, uma vez que o mesmo promoveu a aromatização de 1,4-di-hidropiridinas.



## 1.1 OBJETIVO

### 1.1.1 OBJETIVO GERAL

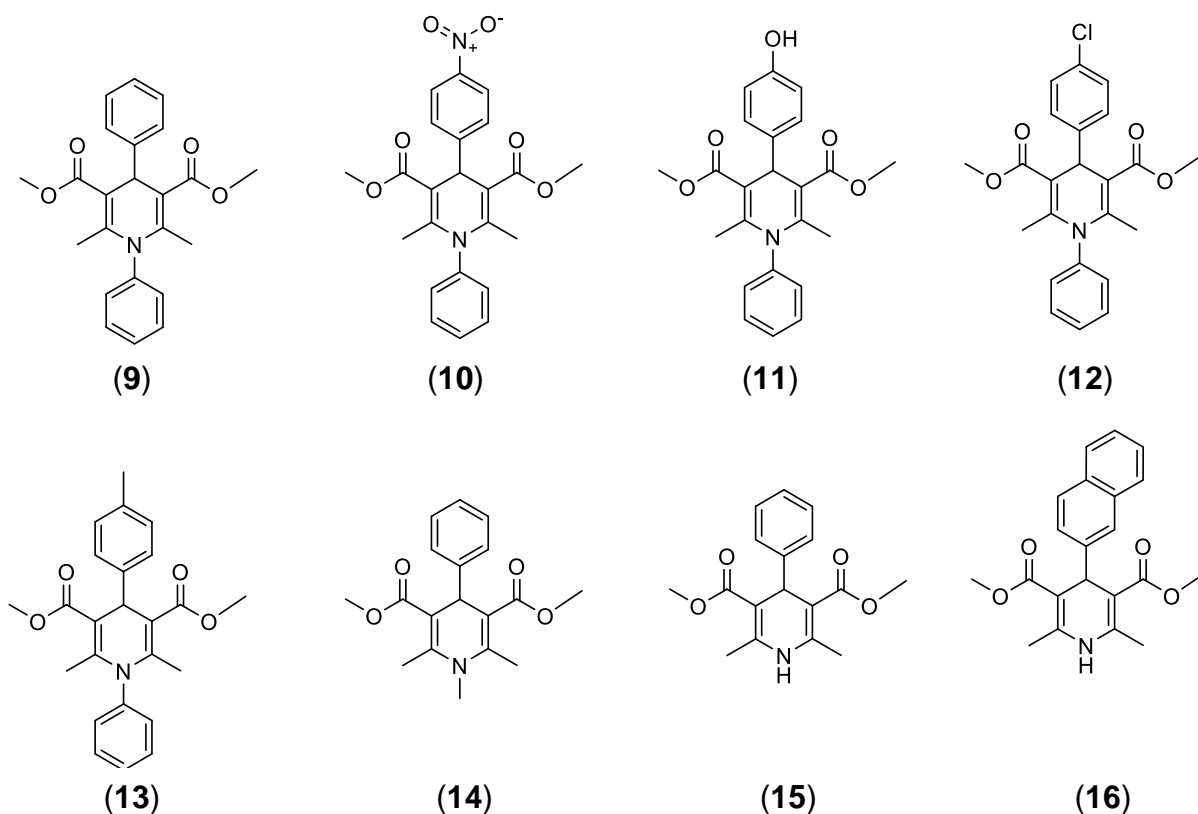
Sintetizar sais de piridínio (**1-6**) e piridinas (**7 e 8**) (**Figura 1**) através da oxidação de di-hidropiridinas obtidas pela ciclocondensação de Hantzsch.



**Figura 1: Sais de piridínio (1-6) e piridinas (7 e 8).**

### 1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar e purificar cinco *N*-fenil-di-hidropiridinas (*N*-DHP) (**9-13**), uma *N*-metil-di-hidropiridina (*N*-DHP) (**14**) e duas 1,4-di-hidropiridinas (1,4-DHP) (**15** e **16**) através da reação de Hantzsch (**Figura 2**).



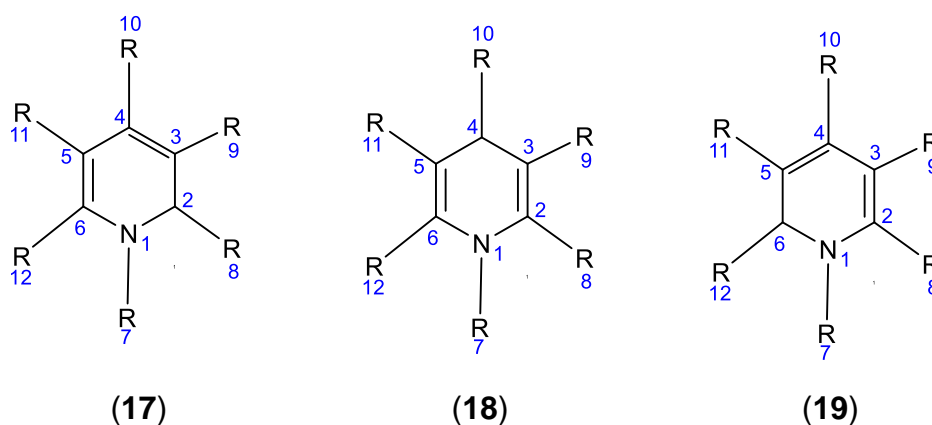
**Figura 2:** *N*-fenil-di-hidropiridinas (**9-13**), *N*-metil-di-hidropiridina (**14**), piridinas (**15-16**).

- Realizar a oxidação das *N*-DHP e 1,4-DHP obtidas, a fim de obter os sais de piridínio e piridinas correspondentes.
- Estudar a atividade leishmanicida *in vitro* das *N*-DHPs e 1,4-DHPs.

## 2. REVISÃO

### 2.1 DI-HIDROPIRIDINAS, PIRIDINAS E SAIS DE PIRIDÍNIO

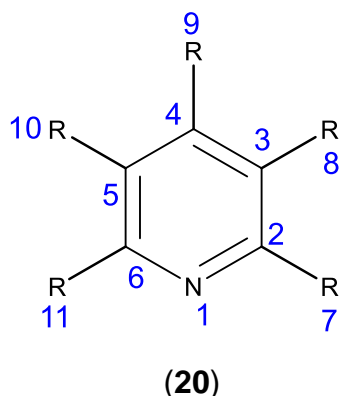
As di-hidropiridinas (DHPs) representam um grupo de pequenas moléculas orgânicas que possuem como característica química um anel DHP, dependendo da posição em que os 2 hidrogênios da DHP se encontram, elas podem ser denominadas 1,4-DHPs (17), 1,2-DHPs (18) ou mesmo 1,6-DHPs (19) (**Figura 3**). Uma das suas características mais importantes relaciona-se ao fato de que as seis posições do anel DHP são passíveis da presença de substituintes, possibilitando diversos derivados (EDRAKI *et al.*, 2009; KHEDKAR; AUTI, 2014).



**Figura 3: 1,2-DHP (17), 1,4-DHP (18) e 1,6-DHP (19).**

A piridina (20) (**Figura 4**) é um composto orgânico heterocíclico com a fórmula química  $C_5H_5N$ . Estruturalmente, ela é relacionada com o benzeno. A diferenciação com o benzeno se dá pela substituição de um dos grupos CH do anel por um átomo de nitrogênio (CHAUBEY; PANDEYA, 2011). Ela pode apresentar diferentes substituintes nas suas posições 2-6.

Piridinas são moléculas básicas ( $pK_a \sim 5$ ). Isto se deve ao fato dos pares de elétrons do nitrogênio não participarem do fenômeno de ressonância (SLOMP, 2012). Uma das maneiras de se obter as piridinas se dá através da oxidação de 1,4-di-hidropiridinas.

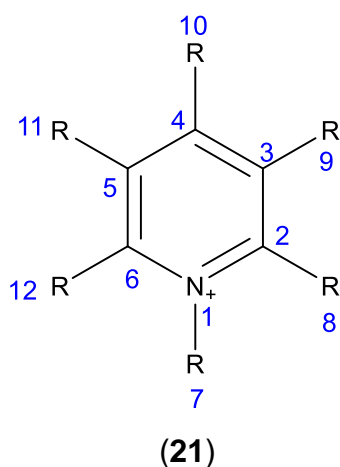


**Figura 4: Estrutura química da piridina (20).**

Sais de piridínio, ou simplesmente, piridínios constituem uma classe de moléculas heterocíclicas que tem despertado grande interesse tanto no aspecto sintético, quanto nos aspectos fotofísicos e fotoquímicos.

Quimicamente, estas moléculas apresentam como estrutura padrão um anel piridínio (FORTAGE *et al.*, 2012) (21) (**Figura 5**), o qual corresponde a um anel piridínico *N*-substituído, positivamente carregado. Este anel pode apresentar diferentes substituintes nas posições 1 a 6.

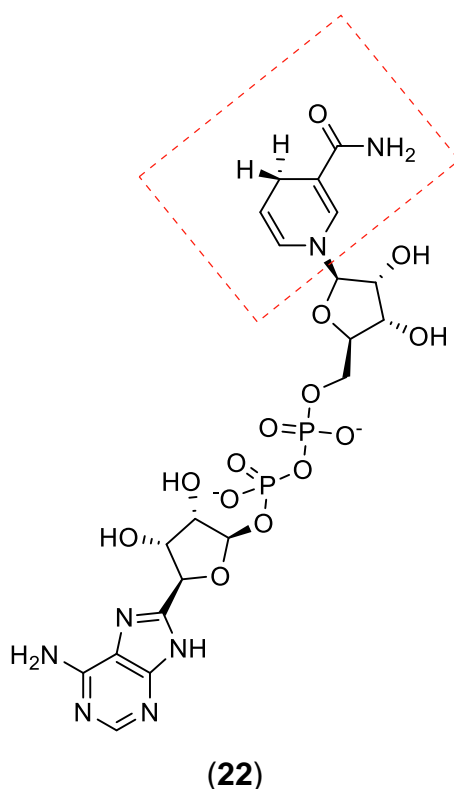
Dependendo do tipo de substituinte e sua posição, suas características fotofísicas e fotoquímicas podem sofrer variações (KNYASHANSKII *et al.*, 1987).



**Figura 5: Anel piridínio (21).**

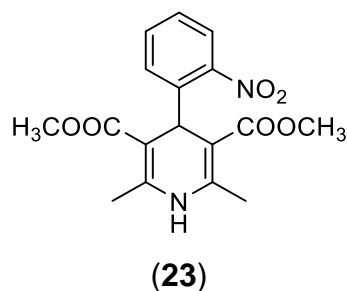
### 2.1.1 PROPRIEDADES DAS DI-HIDROPIRIDINAS

Na década de 30 as di-hidropiridinas passaram a chamar atenção de químicos e bioquímicos. Isto se deve a descoberta do cofator enzimático NADH **(22)** (**Figura 6**), pois é através do anel DHP, presente no NADH, que ocorrem os processos redutivos em vários organismos vivos (KHEDKAR; AUTI, 2014; NELSON; COX, 2013; SAINI; KUMAR; SANDHU, 2008).



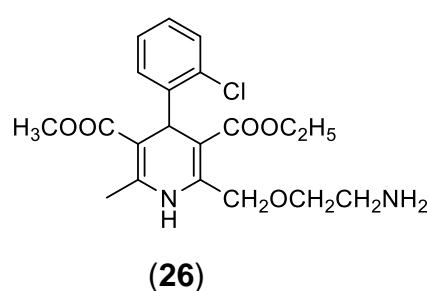
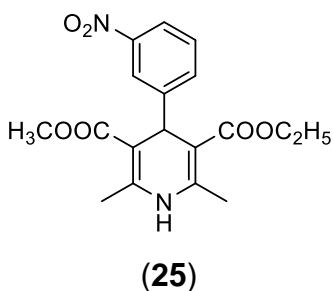
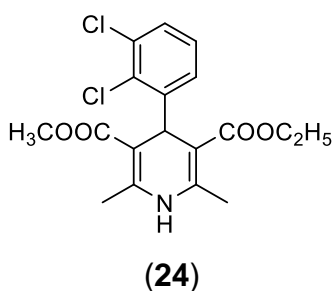
**Figura 6: Estrutura química do NADH (22), destacando-se o anel DHP.**

As primeiras atividades farmacológicas atreladas às DHPs foram analgésicas e antiespasmódicas (EISNER; KUTHAN, 1972), mas foi na década de 70 que iniciou-se a comercialização da primeira di-hidropiridina, a nifedipina **(23)** (**Figura 7**). Esta foi comercializada como vasodilatador no tratamento de doenças cardiovasculares. Posteriormente, surgiram outras di-hidropiridinas, estas atuantes como antagonistas dos canais de cálcio (EISNER; KUTHAN, 1972; MEYER *et al.*, 1976; SAINI; KUMAR; SANDHU, 2008)



**Figura 7: Nifedipina (23).**

Atualmente, ensaios clínicos com di-hidropiridinas comerciais, tais como, felodipina (**24**), nivaldipina (**25**) e amlodipina (**26**) (**Figura 8**), demonstraram diferentes atividades farmacológicas, como por exemplo, atividades antibacteriana, anticâncer, anticoagulante, leishmanicida, anticonvulsivante, anti-hipertensiva, antimicrobiana, anti-tuberculostática, antioxidante, antiarrítmica, antimalárica, neuroprotetora, entre outras (EDRAKI *et al.*, 2009; KHEDKAR; AUTI, 2014; SAINI; KUMAR; SANDHU, 2008).

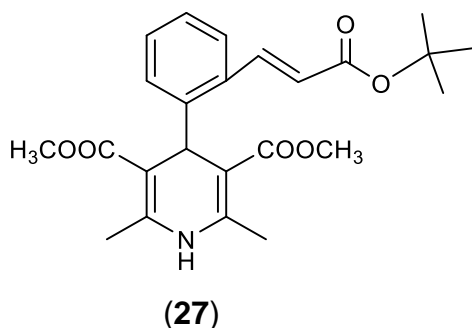


**Figura 8: Felodipina (24), nivaldipina (25), amlodipina (26).**

A terapia para o tratamento da leishmaniose é particularmente difícil. Isto é devido ao número restrito de medicamentos disponíveis e os efeitos tóxicos que os mesmos provocam (TEMPONE; TANIWAKI; REIMÃO, 2009). Algumas 1,4-dihidropiridinas comerciais, comumente utilizadas no tratamento de doenças cardiovasculares vêm sendo investigadas como alternativa para o tratamento da Leishmaniose.

Estudos demonstraram que as di-hidropiridinas amlodipina (**26**) (**Figura 8**), lacidipina (**27**) (**Figura 9**) (PALIT; ALI, 2008), Nifedipina (**23**) (**Figura 7**) (MISRA *et al.*,

1991) foram capazes de inibir a *Leishmania donovani*, espécie causadora da leishmaniose visceral na Europa e Ásia.



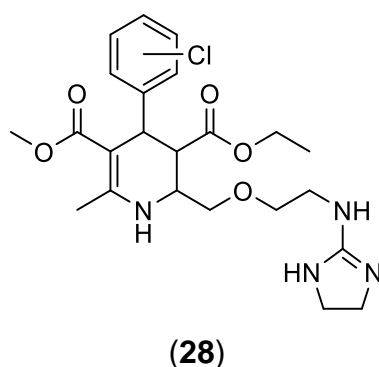
**Figura 9: Estrutura química da di-hidropiridina Lacidipina (27).**

Pesquisadores do instituto Adolf Lutz-São Paulo investigaram a atividade leishmanicida de oito 1,4-di-hidropiridinas comerciais contra as espécies *Leishmania infantum*, agente etiológico da leishmaniose visceral, *Leishmania braziliensis* e *Leishmania amazonensis*, agentes etiológicos da leishmaniose tegumentar americana. Eles demonstraram que as 1,4-di-hidropiridinas apresentaram atividade leishmanicida promissora e que dentre as 8 moléculas testadas, a di-hidropiridina nifedipina (**23**) (**Figura 7**) apresentou inibição de 60% na concentração de 100  $\mu$ M contra as três espécies estudadas (REIMÃO; SCOTTI; TEMPONE, 2010).

Os dados mais recentes publicados na revista da Agência Internacional de Pesquisa do Câncer da Organização Mundial da Saúde (OMS) (STEWART; WILD, 2014), relataram que no ano de 2014 surgiram cerca de 14 milhões de novos casos de câncer e 8,2 milhões de mortes relacionadas a ela no ano de 2012.

No artigo de revisão publicado em 2010 por Zarrin e Mehdipour (2010) há o relato de que parte significativa das mortes por câncer é devido à resistência intrínseca ou adquirida das células cancerígenas as drogas de ação citotóxica ou citostática comumente utilizadas na quimioterapia. Essa resistência é conhecida como Resistência a Múltiplas Drogas (RMD) (ZARRIN; MEHDIPOUR, 2010). Para contornar esses problemas, alguns fármacos foram testados a fim de reverter a RMD, entre elas estão as 1,4-di-hidropiridinas antagonistas dos canais de cálcio. Estas promoveram uma reversão significativa na RMD, contudo os pacientes apresentavam efeitos

adversos cardiovasculares fortes (ABEL *et al.*, 1995; TASAKJ *et al.*, 1995; TSURUO *et al.*, 1981, 1983) . Diante disto, pesquisadores passaram a sintetizar derivados 1,4-dihidropiridinas que promovessem a reversão da RMD e apresentassem o mínimo possível de efeitos adversos cardiovasculares. Tem-se como exemplo a 1,4-dihidropiridna CJX1 (**28**) (**Figura 10**), a qual é um derivado da molécula amlodipina (**26**) (**Figura 6**), sintetizada por Ji, He e Liu em 2005 (JI; HE; LIU, 2005).

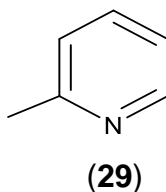


**Figura 10: CJX1 (28), análogo ao amlodipina (26) (Figura 6).**

### 2.1.2 PROPRIEDADES DAS PIRIDINAS

O nome piridina originou-se da palavra grega “PYR” que significa fogo e “idine”, sufixo usado para todas as bases aromáticas, relatando sua origem (HENRY, 2004).

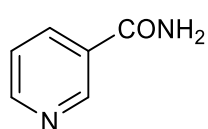
A primeira piridina foi isolada de óleo de ossos, obtidos pela pirólise desses ossos e caracterizada por Anderson em 1846. Esta foi denominada picolina (**29**) (**Figura 11**). Contudo, não se tinha a estrutura química correta das piridinas. Apenas em 1869 Korner e Dewar reconheceram a natureza cíclica desta molécula (HENRY, 2004).



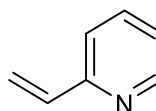
**Figura 11: 2-picolina (29)**



Em 1875, Ramsay iniciou o desenvolvimento de algumas rotas sintéticas, mas foi em 1930 que as piridinas ganharam destaque com a descoberta da vitamina niacina (**30**) para prevenção da dermatite e demência. Em 1940, foi a vez do componente do látex, a 2-vinilpiridina (**31**), que promove a ligação de borracha de pneumáticos que alavancou o nome das piridinas (HENRY, 2004). Nos últimos anos o anel piridínico vem sendo um motivo estrutural de grande importância, decorrente do fato de muitas piridinas apresentarem importância nos sistemas biológicos (**Figura 12**).



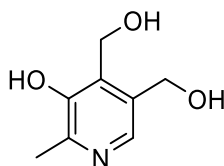
(30)



(31)

**Figura 12: niacina (30) e 2-vinilpiridina (31).**

Além da vitamina niacina, citada anteriormente, a vitamina piridoxina (**32**) (vitamina B6) apresenta uma grande importância para os sistemas biológicos (**Figura 13**). Esta atua como um co-fator enzimático nos processos metabólicos, em ambos os casos o anel piridínico faz parte da estrutura química destas substâncias (CHAUBEY; PANDEYA, 2011; HENRY, 2004).

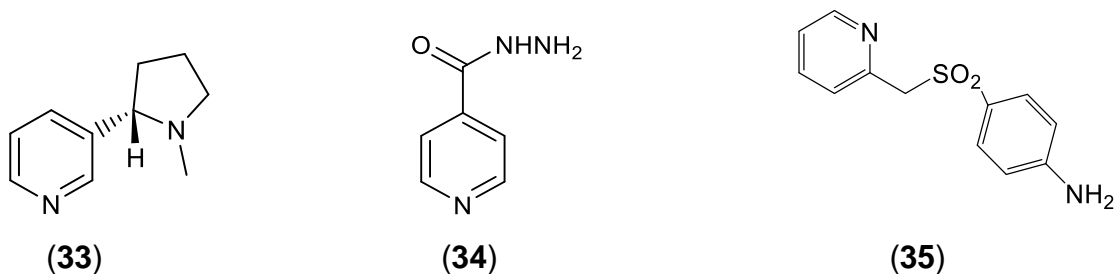


(32)

**Figura 13: Piridoxina (vitamina B6) (32).**

Na área de produtos naturais, muitos alcaloides apresentam em sua estrutura um anel piridínico, podendo-se citar a nicotina (**33**). Na indústria farmacêutica, cerca de 7000 medicamentos existentes apresentam um anel piridínico em suas estruturas.

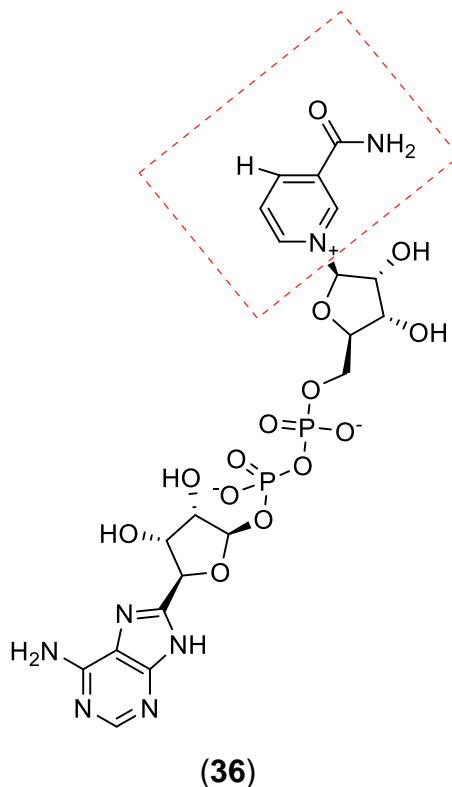
Pode-se citar a isoniazida (**34**), (aplicada no tratamento da tuberculose) e a sulfapiridina (**35**) (utilizada com antibacteriano) (**Figura 14**) (HENRY, 2004).



**Figura 14:** nicotina (**33**), isoniazida (**34**), sulfapiridina (**35**).

### 2.1.3 PROPRIEDADES DOS SAIS DE PIRIDÍNIO

Os sais de piridínio possuem grande importância para o sistema biológico, o que pode ser exemplificado pela co-enzima nicotinamida adenina dinucleotídeo (**36**) ( $\text{NADP}^+$ ) (**Figura 15**), a qual atua nos processos de oxidação-redução biológicos.

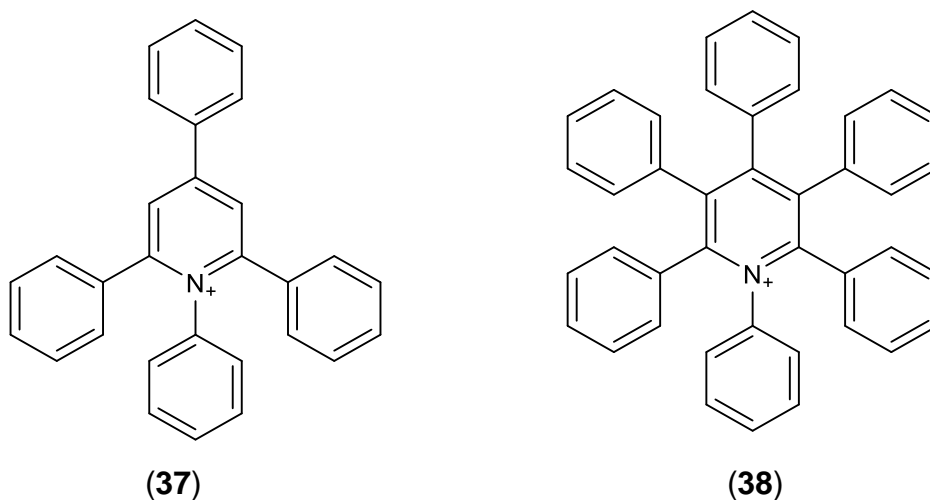


**Figura 15:** Estrutura química do  $\text{NAD}^+$  (**36**), destacando-se o anel piridínio.

Esta classe de moléculas vem sendo estudada por apresentar a funcionalidade de receber elétrons e doar elétrons. A propriedade de receber elétrons, ou seja, a capacidade de redução os torna adequados para servirem como sistemas artificiais para conversão de energia solar em energia elétrica (FORTAGE *et al.*, 2010, 2012).

A busca por sais de piridínios expandidos, ou seja, piridínios que apresentem substituintes com sistema  $\pi$ -conjugados, tem despertado grande interesse no meio científico. Neste caso, são originadas moléculas multifuncionais, que além de apresentarem a funcionalidade de receber e doar elétrons, apresentam propriedades cromofóricas e luminescentes (FORTAGE *et al.*, 2010, 2012).

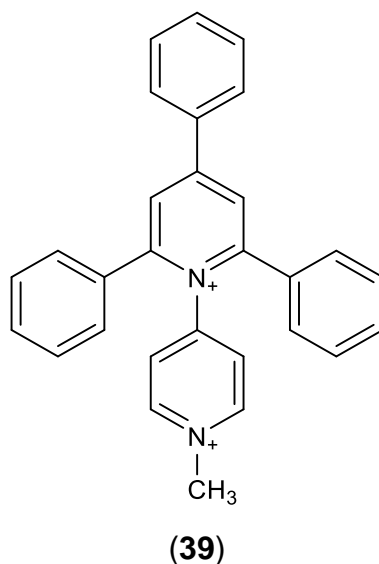
Os sais de piridínios de primeira geração **37** e **38** (Figura 16) demonstraram que a expansão da molécula com substituintes arila está intimamente ligada com a melhoria de suas propriedades eletrônicas, fotofísicas e eletroquímicas. Contudo, a modificação das propriedades eletroquímicas é mais associada com substituições diretas ao anel com substituintes retiradores de elétrons, como o grupamento nitro (FORTAGE *et al.*, 2010).



**Figura 16: Estrutura do 1,2,4,6-tetrarilpiridínio (37) e 1,2,3,4,5,6-hexarilpiridínio (38), sais de piridínio de primeira geração.**

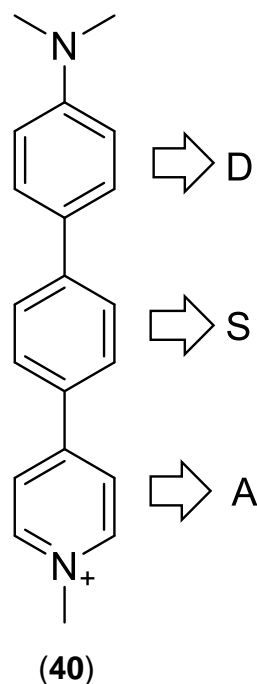
Fortagen *et al.* (2010), em busca de sais de piridínios multifuncionais, sintetizaram sais de bipyridínio (**39**) (Figura 17) e avaliaram suas propriedades fotofísicas (luminescência, absorção eletrônica), eletroquímicas e fotoquímicas (fotoquimiociclicização). Os autores concluíram que independentemente do tipo de expansão, seja ela por ramificação ou por fusão de anéis, os compostos bicationicos

mostraram-se multifuncionais com espectros de absorção com bandas em até 450 nm, com elevado rendimento quântico de luminescência em temperatura ambiente e potencial redox inicial de fácil obtenção.



**Figura 17: Sal de bipiridínio (39)**

Sais de piridínio, por apresentarem carga positiva, são moléculas muito susceptíveis a ataque nucleofílico nas posições  $\alpha$  e  $\gamma$  em relação ao heteroátomo. Logo, aminas, hidróxidos, alcóxidos, sulfuretos, cianetos e boro hidretos são capazes de reagir com os piridínios em condições brandas. A carga positiva do anel piridínio perturba a distribuição de elétrons, diminuindo a aromaticidade do anel, logo a captação de elétrons para formar um radical neutro é facilitada (KATRITZKY; POZHARSKII, 2000a). Isto explica o fato de sais de piridínio serem considerados aceptores de elétrons, podendo fazer parte de transdutores moleculares. Estes convertem energia solar em energia química pelo sistema D-S-A (40) (**Figura 18**), onde D é um fotossensibilizador doador de elétrons, A é oceptor de elétrons (no caso o sal piridínio) e S é o espaçador que liga as unidades D e A (FORTAGE *et al.*, 2010).



**Figura 18: Molécula representativa do sistema D-S-A (40).**

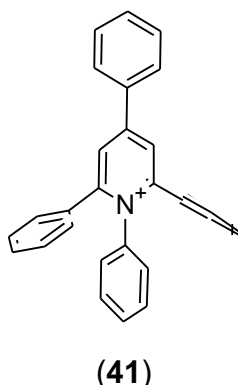
Os sais de piridínios também são considerados bons materiais para reações fotoquímicas, pois a partir de estruturas simples é possível obter moléculas complexas. Sais de piridínio podem sofrer por meio de irradiação e em diferentes solventes reações de fotosolvatação, fototransformação e fotociclicização (DAMIANO; MORTON; NELSON, 2007; KNYASHANSKII *et al.*, 1987; ZOU; MARIANO, 2008). Os sais de piridínios são amplamente aplicados nas reações de fotoquímica para obtenção de produtos naturais, como na síntese da alosamidina descrita por Damiano, Morton e Nelson (2007). Uma das grandes vantagens do uso de sais de piridínio na fotoquímica se dá pela sua capacidade de promover reações regio e estereosseletivas. Song e Colaboradores (2004), exploraram reações fotoquímicas estereosseletivas com sais de piridínio como uma nova rota sintética para síntese de poli-indolizidinas.

### 2.1.3.1 CARACTERÍSTICAS FOTOFÍSICAS: ESPECTRO ELETRÔNICO DOS SAIS DE PIRIDÍNIO

Sais de piridínios apresentam bandas de absorção do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  iguais ao do benzeno, ou seja, na faixa de 255 nm. Mudanças no espectro de absorção são mais sensíveis com a introdução de grupos nas posições 2, 4 e 6 do anel piridínio. O grupamento amino, por ser um grupo doador de elétrons, interage com maior facilidade com o sistema piridínio e promove o descolamento das bandas de absorção para a região do visível (KHARLANOV *et al.*, 2000; KNYASHANSKII *et al.*, 1987).

A adição de grupamentos arila promovem um deslocamento batocrômico nos espectros de absorção eletrônica, o qual é mais intenso quando estes grupamentos apresentam substituintes doadores de elétrons, como ocorre com grupamento metoxila (FORTAGE *et al.*, 2012; KNYASHANSKII *et al.*, 1987).

A *N*-substituição também promove deslocamentos nas bandas de absorção, mas estas não são dependentes do tipo de substituinte, ou seja, um grupamento metila, fenila ou naftila na posição *N* não modificará o padrão de deslocamento das bandas de absorção. Como foi dito anteriormente, as posições 2, 4 e 6 são as grandes responsáveis por gerar padrões diferentes de absorção (KNYASHANSKII *et al.*, 1987). A explicação para estas posições serem as grandes responsáveis pelo efeito eletrônico mencionado é devido ao efeito de geração de estruturas não-coplanares **(41) (Figura 19)**, ou seja, os substituintes nestas posições geram diferentes ângulos de torção em relação ao anel piridínio (KNYASHANSKII *et al.*, 1987).

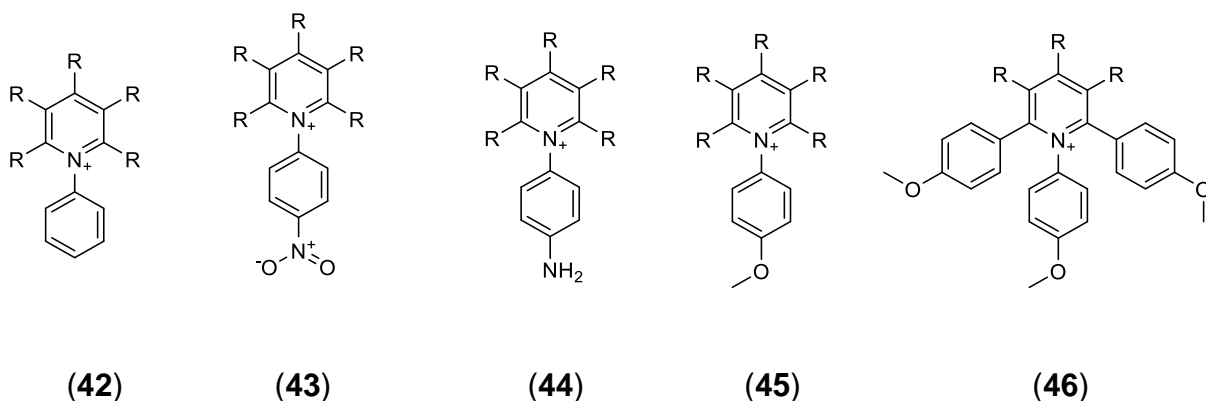


**Figura 19: Representação do sal 1,2,4,6-tetrafenilpiridínio (41) e sua configuração não-coplanar.**

#### 2.1.3.2 CARACTERÍSTICAS FOTOFÍSICAS: PROPRIEDADES LUMINESCENTES DOS SAIS DE PIRIDÍNIO

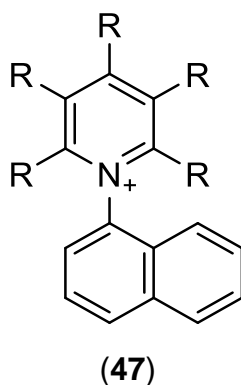
Sais de piridínios comumente são considerados não-luminescentes. Contudo, a introdução de substituintes arila nas posições 2,4,6 tornam essas moléculas luminescentes, promovendo deslocamentos de Stokes considerados anômalos. Quanto maior for o número de substituintes no anel piridínio, maior será sua fluorescência, o qual é um caso particular de luminescência (KNYASHANSKII *et al.*, 1987; KNYAZHANSKY; KHARLANOV; TYMIANSKY, 1998).

Contudo, o fenômeno de fluorescência é dependente do tipo de substituinte aril. Grupamentos benzeno (42) e nitrobenzeno (43) ligados na posição *N* do anel piridínio geram moléculas não fluorescentes em temperatura ambiente, enquanto que aminobenzenos (44) e metoxibenzenos (45) geram moléculas pouco fluorescentes. Contudo, a adição de metoxibenzenos nas posições 2 e 6 de sais de piridínios *N*-substituídos (46) geram moléculas fluorescentes (**Figura 20**) (KHARLANOV *et al.*, 2000; KNYASHANSKII *et al.*, 1987; KNYAZHANSKY *et al.*, 2000).



**Figura 20: Sais de piridínio com diferentes substituintes na posição N.**

A N-substituição por grupamentos naftila (47) (Figura 21) também geram moléculas fluorescentes (KNYASHANSKII *et al.*, 1987).



**Figura 21: Estruturas geral de um sal de 1-natilpiridínio (47)**

Os sais de piridínios também são considerados fosforescentes. Novamente, a substituição do anel piridínio por grupamentos arila alteram os padrões de fosforescência dessas moléculas, os quais são mais perceptíveis com grupamento naftila. Tanto para o fenômeno de fluorescência quanto para o fenômeno de fosforescência, a introdução de grupamentos amino e dimetilamino na posição 1 geram moléculas com características bastante interessantes, e consideradas melhores quando são comparas a piridínios substituídas por grupamentos arila (KNYASHANSKII *et al.*, 1987).

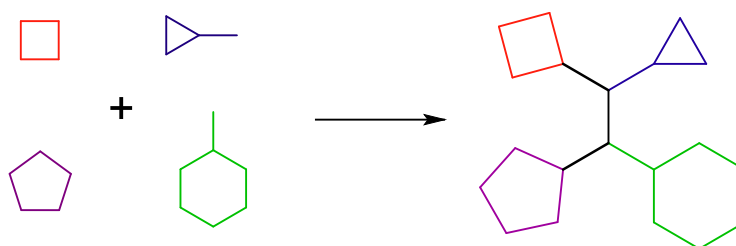


## 2.2 SÍNTESE DE DI-HIDROPIRIDINAS, PIRIDINAS E SAIS DE PIRIDÍNIO

### 2.2.1 SÍNTESE DE DI-HIDROPIRIDINAS

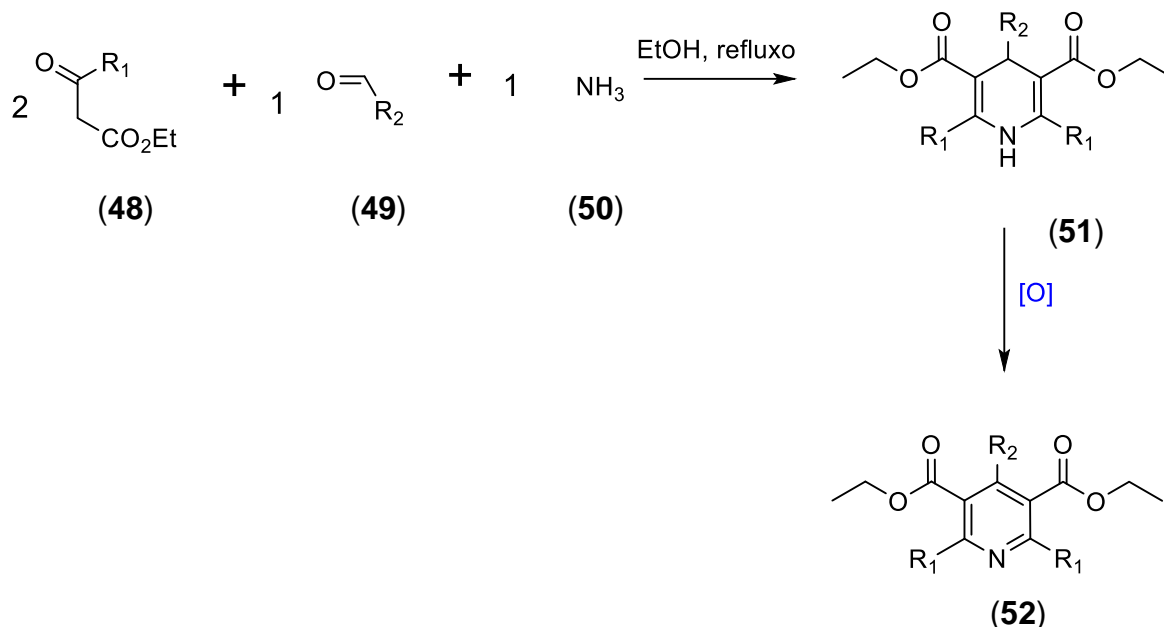
#### 2.2.1.1 SÍNTESE CLÁSSICA DE HANTZSCH

O método clássico de síntese de di-hidropiridinas (DHPs) se dá através da reação de multicomponentes de Hantzsch. Por definição, reações de multicomponentes (RMCs) (**Figura 22**) são reações onde são adicionados, ao mesmo tempo e em um único frasco (*one-pot*), três ou mais reagentes, a fim de formar um novo composto. Este por sua vez deve incorporar grande parte do número de átomos do material inicial (SLOBBE; RUIJTER; ORRU, 2012).



**Figura 22: Representação genérica de uma reação de multicomponentes.**

Arthur Rudolf Hantzsch (1882), descobriu a síntese de DHPs ao misturar dois equivalentes do  $\beta$ -cetoéster (**48**), um equivalente de aldeído (**49**) e um equivalente de amônia (**50**). Ao refluxar a mistura em etanol por diversas horas, Hantzsch isolou 1,4-DHPs (**51**), que foi depois oxidada a seu respectivo derivado piridinas (**52**) (**Esquema 1**).



### Esquema 1: Reação de multicomponentes de Hantzsch.

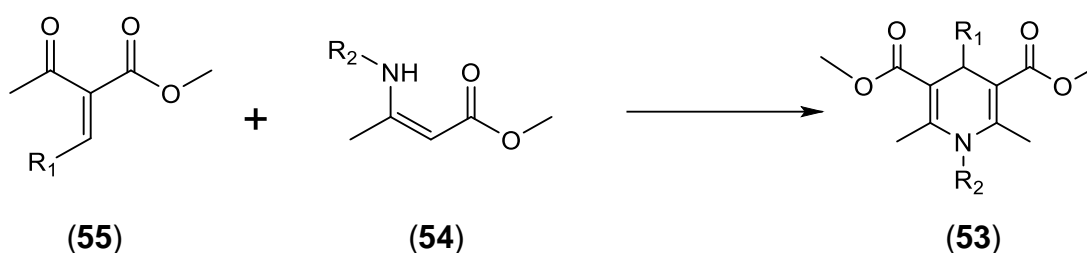
A reação clássica de Hantzsch apresenta algumas desvantagens como: baixos rendimentos e formação de diversos subprodutos dificultando sua purificação. Contudo, ainda é a rota sintética de primeira escolha para síntese de 1,4-dihidropiridinas (DUCATTI, 2009).

Pesquisadores buscam até hoje melhorar o procedimento original de Hantzsch através do uso de diferentes catalisadores. Mithlesh *et al.* (2010) sintetizaram 1,4-dihidropiridinas por meio da técnica de irradiação por micro-ondas, utilizando suportes de alumina ácida, sílica, alumina neutra e básica. Wang *et al.* (2005) utilizaram triflatos metálicos para síntese de Hantzsch a partir da dimedona, acetoacetato de etila, acetato de amônia e diferentes aldeídos.

Técnicas menos nocivas ao ambiente também vêm sendo empregadas na reação de Hantzsch, buscando usar organocatalisadores (DUCATTI *et al.*, 2009; KUMAR; MAURYA, 2007; RUEPING; DUFOUR; SCHOEPEKE, 2011) ou meios reacionais livres de solventes (CHEN *et al.*, 2009; KUMAR *et al.*, 2008; MARTINEZ *et al.*, 2014).

### 2.2.1.2 SÍNTESE DE HANTZSCH VIA INTERMEDIÁRIOS PRÉ-FORMADOS

Para a síntese de di-hidropiridinas substituídas na posição 4 ou nas posições 1 e 4, a reação clássica de Hantzsch revela algumas desvantagens como baixos rendimentos e formação de inúmeros subprodutos. Por esta razão pesquisadores passaram a sintetizar estas di-hidropiridinas (**53**) com a pré-formação de dois intermediários – enamina (**54**) e enona (**55**) (**Esquema 2**) (CHEKAVICHUS *et al.*, 1997; DONDONI; MASSI; MINGHINI, 2002; DONDONI *et al.*, 2002; DUCATTI *et al.*, 2009; FELICIANO *et al.*, 1992; STOUT; MEYERS, 1982), ou mesmo com a formação prévia de pelo menos um dos intermediários (MIAO *et al.*, 2013; PRASANTHI; PRASAD; BHARATHI, 2013; SAINI; KUMAR; SANDHU, 2008).



**Esquema 2: Síntese de di-hidropiridinas via intermediários enona e enamina.**

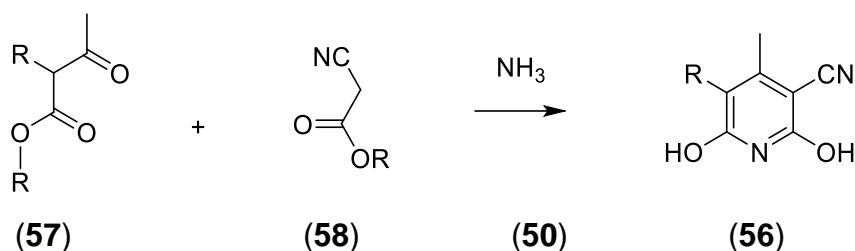
### 2.2.2 SÍNTESE DE PIRIDINAS

#### 2.2.2.1 REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO

O método clássico de obtenção de piridinas por meio de reações de condensação se dá através da síntese de Hantzsch, a qual está descrita na seção 2.2.1.1.

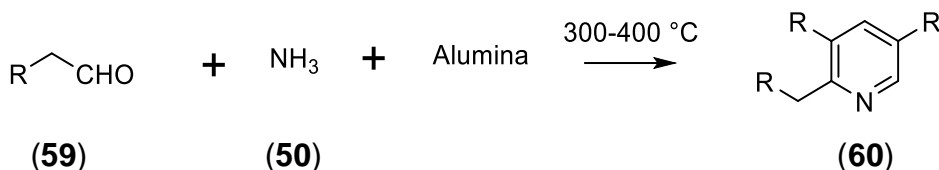
Outros pesquisadores apresentaram inúmeros esforços para obtenção das piridinas através de outros sistemas reacionais. Contudo, todos foram consideradas variações desta síntese de Hantzsch, pois envolviam a condensação de compostos para obtenção das piridinas (LI, 2005).

Na síntese de Guareschi-Thorpe, os procedimentos utilizados estão intimamente relacionados com a síntese de Hantzsch, sendo a única diferença a utilização de ésteres do ácido cianoacético. Estas piridinas (**56**) são construídas a partir da reação de ésteres do ácido acetoacético (**57**) com ésteres do ácido cianoacético (**58**) na presença de amônia (**50**) (**Esquema 3**) (HOLLINS, 1924; LI, 2005).



**Esquema 3: Síntese de Guareschi-Thorpe.**

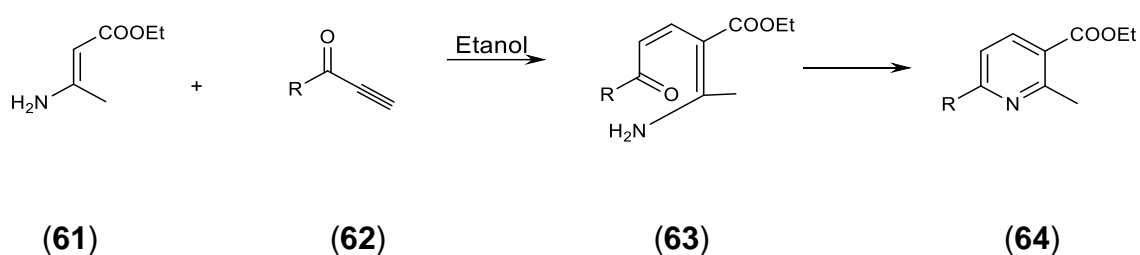
Em 1905 foi desenvolvida a síntese de piridinas de Chichibabin, a qual ocorre através da passagem de vapores de aldeídos alifáticos (**59**) e amônia (**50**) sobre a alumina a 300-400 °C, obtendo-se então uma piridina 2,3,5-trissubstituída (**60**) (**Esquema 4**) (LI, 2005). Esta difere da reação de Chichibabin, que promove aminação em piridinas e outros compostos heterocíclicos, por meio de uma reação de substituição nucleofílica aromática com amida de metais alcalinos (POZHARSKII; SIMONOV; DORON'KIN, 2007).



**Esquema 4: Síntese de piridinas de Chichibabin.**

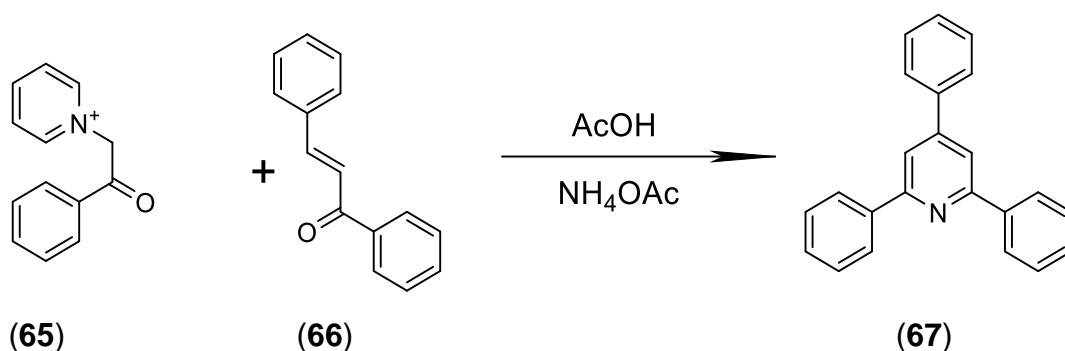
A síntese de Bohmann-Rahtz permite obter piridinas substituídas em dois passos utilizando etanol como solvente. O primeiro passo consiste na reação de uma enamina (**61**) com uma etenilcetona (**62**) formando o intermediário aminodieno (**63**). O segundo passo se dá pelo aumento da temperatura, a que leva a ciclodesidratação do intermediário aminodieno, formando a piridina (**64**) (**Esquema 5**) (LI, 2005).

A partir deste esquema sintético, Bagley, Dale e Bower (2001) demonstraram que realizando catálise ácida direcionada ao intermediário aminodieno foi possível promover a ciclodesidratação em temperaturas brandas. Demonstraram também que além do etanol, o dimetilsulfóxido (DMSO) funcionava como excelente solvente permitindo com que a reação também ocorresse espontaneamente (BAGLEY; LUNN; XIONG, 2002). Outra descoberta feita por Bagley e colaboradores (2004), foi a geração de enaminas *in situ* resolvendo o problema de escassez de enaminas disponíveis no mercado.



**Esquema 5: Síntese de Bohmann-Rahtz.**

A síntese de Kröhnke utiliza o princípio da adição de Michael, a qual é uma reação muito conhecida para formação de ligações carbono-carbono (MATTOS; MARZORATI, 1999). Kröhnke substituiu as dicarbonilas utilizadas por Hantzsch por sais de fenilacilpiridínios (65) e os reagiram com a benzilacetofenona (66), em um meio reacional contendo ácido acético e acetato de amônia e obteve a trifenilpiridina (67). (Esquema 6) (LI, 2005).

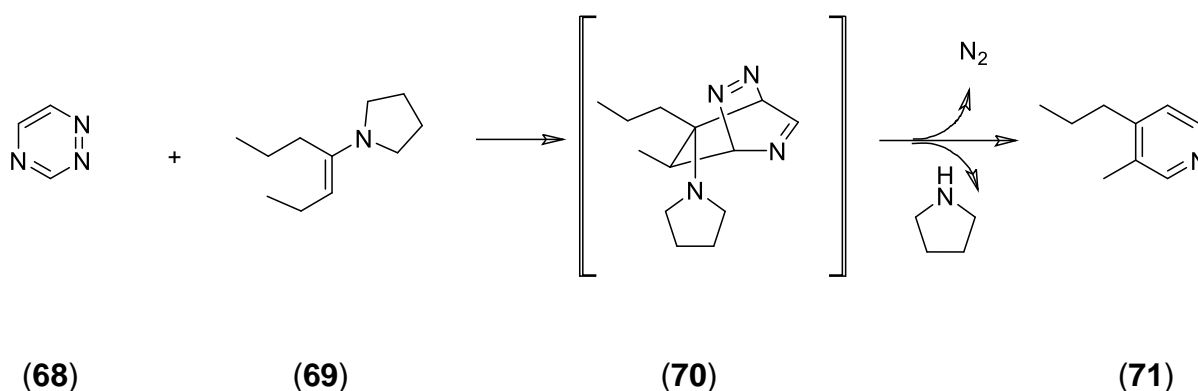


**Esquema 6: Síntese de Kröhnke.**

## 2.2.2.2 REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO

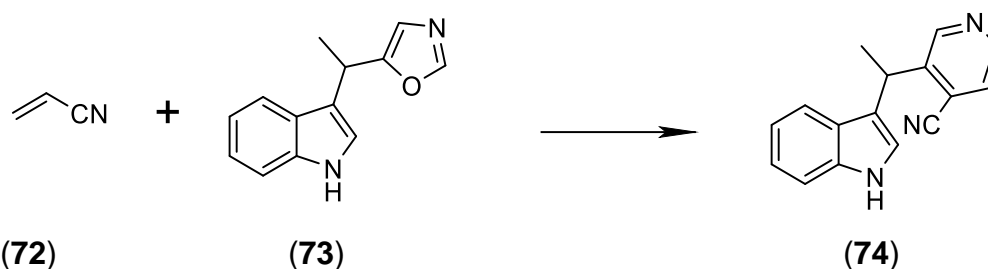
Reações de cicloadição permitem sintetizar piridinas em uma única etapa. Este método é considerado eficiente, econômico e garante o controle das cinco posições do anel piridínico, permitindo a preparação de sistemas altamente substituídos. A reação de Boger é a rota sintética mais empregada nas cicloadições e a partir dela nasceram todas as suas variações (LI, 2005).

A síntese de Boger envolve a reação da triazina (**68**) com um alceno (**69**) ativado na forma de hetero-Diels-Alder, sob temperatura, formando um intermediário bicyclico (**70**) instável. Este intermediário, ao perder nitrogênio na forma de gás e da pirrolodina, gera uma piridina substituída (**71**) (**Esquema 7**) (LI, 2005).



**Esquema 7: Síntese de Boger.**

Kondrat'eva na busca do desenvolvimento do antitumoral elipticina, aplicou o conceito da síntese de Boger utilizando um acrilonitrila (**72**) e um oxazol (**73**) para gerar a piridinas (**74**) (**Esquema 8**) (LI, 2005).

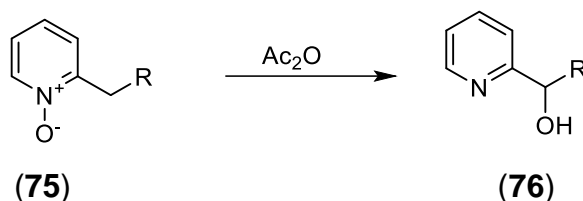


**Esquema 8: Síntese de Kondrat'eva.**

### 2.2.2.3 REAÇÕES DE REARRANJO

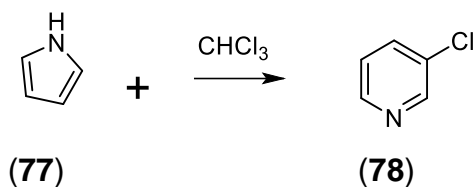
As duas principais reações de rearranjo para a obtenção de piridinas são a síntese de Boekelheide e a síntese de Ciamician-Dennstedt.

A síntese de Boekelheide envolve o rearranjo de uma piridina existente, transformando-a em uma molécula mais funcionalizada. Boekelheide tratou uma *N*-oxopiridina (**75**) com agentes de acilação obtendo uma piridina rearranjada (**76**) (**Esquema 9**). Este tipo de rearranjo ocorre tradicionalmente na posição  $\alpha$  do anel piridínico, mas existem casos que é possível ocorrer a modificação na posição  $\gamma$ , em relação ao heteroátomo (LI, 2005).



**Esquema 9: Síntese de Boekelheide.**

A síntese de Ciamician-Dennstedt envolve a formação de um núcleo piridínico por meio de um heterocíclico alternativo. Ciamician-Dennstedt reagiu um anel pirrólico (**77**) com um hidrocarboneto clorado formando um núcleo piridínico (**78**) com um cloro na posição 3 do anel (**Esquema 10**) (LI, 2005).



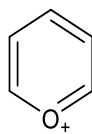
**Esquema 10: Síntese de Ciamician-Dennstedt**

### 2.2.3 SÍNTESE DE SAIS DE PIRIDÍNIO

Os sais de piridínio podem ser sintetizados através da transformação de sais de pirílio, reações de *N*-substituição em piridinas e oxidação de di-hidropiridinas *N*-substituídas.

#### 2.2.3.1 SÍNTESE DE SAIS DE PIRIDÍNIO VIA TRANSFORMAÇÃO DE SAIS DE PIRÍLIO

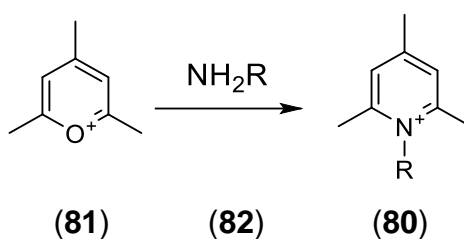
Sais de pirílio (79) (**Figura 23**) são moléculas formadas por um sistema aromático de 6-membros, semelhante ao benzeno, contudo o carbono da posição 1 é trocado por um oxigênio com carga positiva (KORBITZ; GARNER, 2012).



(79)

**Figura 23: Estrutura do sal de pirílio (79).**

A síntese de sais de piridínio (80), via transformação de sais de pirílio, consiste em reagir o pirílio (81) com uma amina primária (82), podendo esta ser um aminoácido (**Esquema 11**) (KORBITZ; GARNER, 2012).

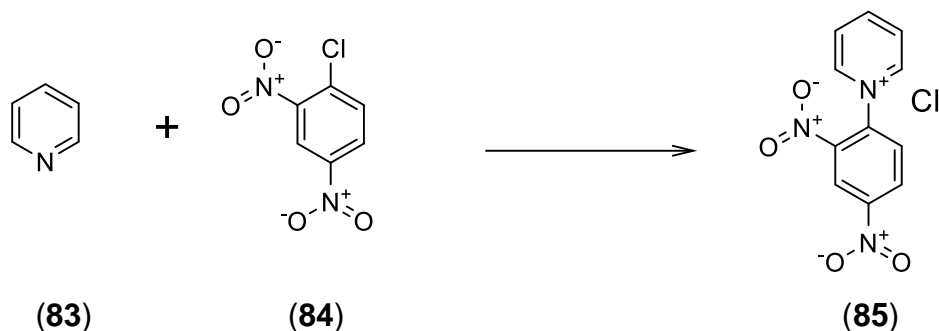


**Esquema 11: Síntese de um sal de piridínio via transformação do sal de pirílio.**

#### 2.2.3.2 SÍNTESE DE SAIS DE PIRIDÍNIO VIA *N*-ALQUILAÇÃO OU *N*-ARILAÇÃO DE PIRIDINAS

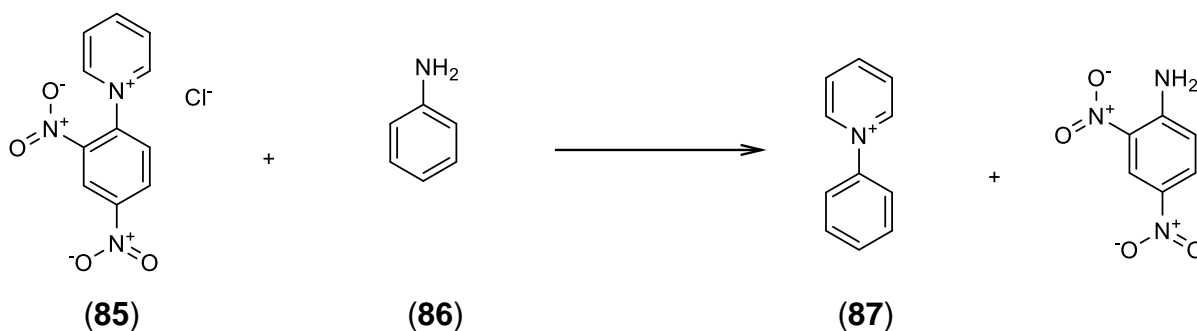


A forma mais eficiente para se obter a *N*-arilação de piridinas baseia-se na formação de sais de piridínio a partir do chamado sal de Zincke. A reação para formação do sal de Zincke consiste em uma substituição nucleofílica entre a piridina (**83**) e o 2,4-dinitroclorobenzeno (**84**), gerando o sal de Zincke (**85**), o qual é um sal de piridínio (KATRITZKY; POZHARSKII, 2000; LI, 2005) (**Esquema 12**).



**Esquema 12: Síntese do sal de Zincke.**

A partir do sal de Zincke, processa-se a reação de Zincke, pela qual é possível obter diversos sais de piridínio *N*-substituídos. Esta reação consiste no tratamento apropriado de aril aminas primárias (**86**) ou alquil aminas primárias com o sal de Zincke (**85**) obtendo-se então *N*-aril (**87**) ou *N*-alquil piridínio, alguns dos quais não seriam possíveis de sintetizar por substituição nucleofílica aromática (**Esquema 13**) (LI, 2005).



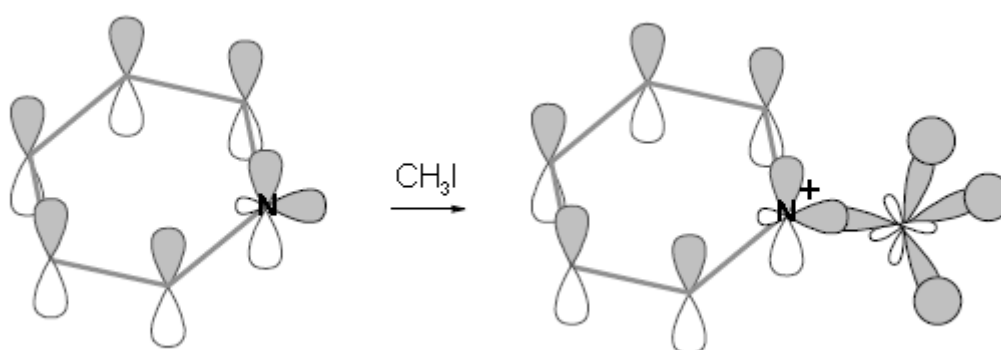
**Esquema 13: Reação de Zincke.**

A limitação da substituição nucleofílica aromática é pelo o fato da piridina ser um nucleófilo fraco, sendo necessário que o eletrófilo tenha grupos atratores de elétrons para a reação proceder. Pode-se então concluir que a reação de Zincke mostra-se como uma das maneiras mais eficazes de se realizar a *N*-substituição de anéis piridínicos (LI, 2005).

A reação de Zincke é mais amplamente aplicada para *N*-arilação, pois a *N*-alquilação de piridinas processa-se facilmente frente a haletos de alquila primários, devido ao menor impedimento estérico dos grupos a serem ligados. Contudo, através da reação de Zincke uma *N*-alquil amina quiral gera um sal de piridínio *N*-alquilo correspondente com retenção de configuração (LI, 2005).

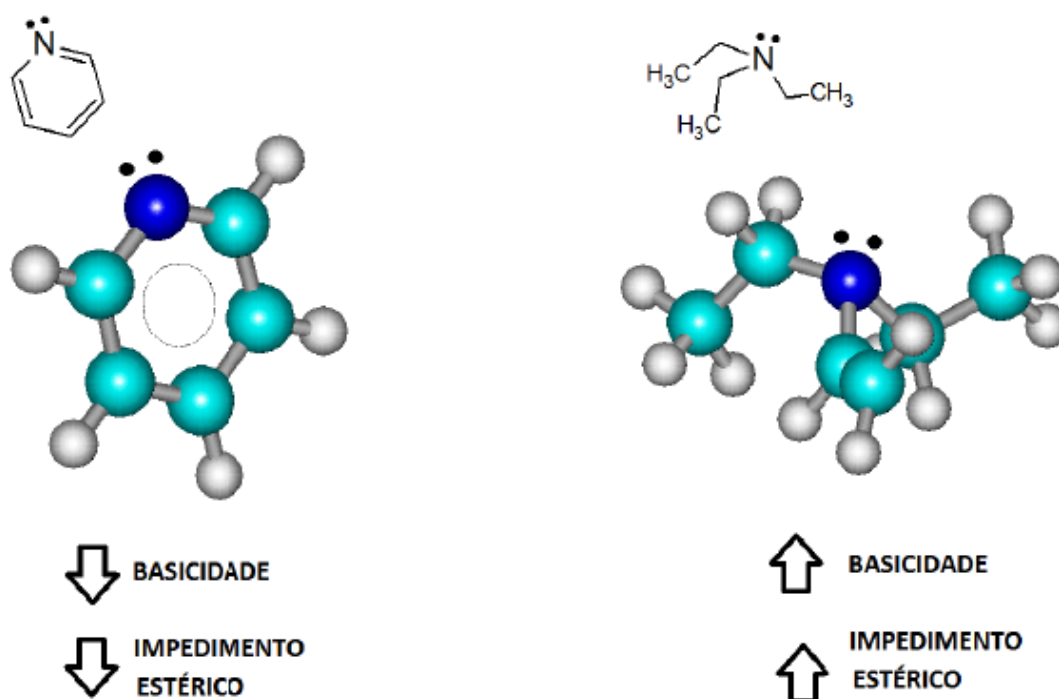
Com relação às reações de *N*-alquilação de piridinas, estas acontecem de maneira rápida, dispensando muitas vezes o uso de base inorgânica como auxiliar na reação. Isto se deve não apenas ao tamanho dos radicais do haleto, mas também ao comportamento químico do anel piridínico.

O par de elétrons livre do nitrogênio da piridina não participa do sistema de ressonância do anel. O motivo é o posicionamento do orbital que acomoda o par de elétrons livre, o qual se encontra projetado perpendicular e não alinhado ao sistema  $\pi$  do anel (**Figura 24**) (SLOMP, 2012).



**Figura 24: Posicionamento dos orbitais do anel piridínico.**

Além disso, comparado com as aminas terciárias, o anel piridínico é estericamente desimpedido, o que confere melhor nucleofilicidade (**Figura 25**) (SLOMP, 2012). Diante desses fatores, reações de *N*-alquilação de piridinas para obtenção de sais de piridínio ocorrem facilmente.



**Figura 25: Comparação entre a molécula de piridina (a esquerda) e a molécula de trietilamina (a direita).**

#### 2.2.3.3 SÍNTESE DE SAIS DE PIRIDÍNIO VIA OXIDAÇÃO DE DI-HIDROPIRIDINAS *N*-SUBSTITUÍDAS.

O método clássico de síntese de di-hidropiridinas se dá através da síntese de Hantzsch, descrita na seção 2.2.1.

A aromatização oxidativa de 1,4-di-hidropiridinas encontra-se bem elucidada na literatura. Ela vem sendo estudada desde o final do século XIX até os tempos atuais (HILL, 2010; JIA *et al.*, 2014). Diversas metodologias de oxidação foram publicadas e, dentre elas, pode-se citar as mediadas por: óxido de molibdênio (LITVIC *et al.*, 2012), nitrato cério de amônia (GUZMAN *et al.*, 1990; MAEZAKI; SUZUKI, 2005; PFISTER, 1990),  $\text{NOCIO}^+$  (ZOLFIGOL *et al.*, 2003), radical livre de 2,2,6,6-tetrametil-1-oxopiperidínio (TEMPO) (DONDONI *et al.*, 2003; LOU *et al.*, 2013), dióxido de magnésio (BAGLEY; LUBINU, 2006; CHENG *et al.*, 2014; EYNDE *et al.*, 1995), tetracloreto de 1,4-benzoquinona (ARHANCET *et al.*, 2010; GOLDMANN *et al.*, 1990), permanganato de potássio (EYNDE; D'ORAZIO; HAVERBEKE, 1994; MISHRAA;

GHOSHA, 2012), óxido de cromo (VI) (O'CALLAGHAN, 1987), peróxido de hidrogênio (PANCHGALLE *et al.*, 2004), 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona (DDQ) (CHEN *et al.*, 2011).

Contudo, reações de aromatização oxidativa a partir de di-hidropiridinas *N*-substituídas mostraram-se bastante negligenciadas. Foram encontradas nas bases de dados de síntese mais relevantes (Reaxys®, Scopus®, Scifinder®, PubChem®) apenas cinco metodologias de aromatização oxidativa de dihidropirinas *N*-substituídas. Os agentes oxidantes testados foram: tetrafluoroborato de 2,2,6,6-tetrametil-1-oxopiperidínio (TEMPO/BF<sup>4+</sup>) (KOOP; STRAUB; SCHA, 2001); peroxinitrila (LÓPEZ-ALARCÓN *et al.*, 2004), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (ZHU; ZHAO; CHENG, 2000), via eletroquímica (OGLE *et al.*, 1984) e o método clássico com peróxido de hidrogênio e ácido perclórico (MUTSENIETSE; LUSIS; DUBUR, 1982).

Apesar da existência desses estudos, o número de di-hidropiridinas *N*-substituídas testadas, por meio dessas reações de aromatização, foi restrito. Logo a amplitude da aplicabilidade destas reações deve ser avaliada.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 SÍNTESES

Após definição das estruturas químicas a serem sintetizadas, foram realizadas buscas das alternativas sintéticas nas bases de dados Reaxys® e PubChem®.

Os sais de piridínio (**1 a 6**) (**Figura 1**) foram sintetizados a partir da oxidação de *N*-DHP (**9 a 14**) (**Figura 2**) com trifluoreto de boro dietil eterato (BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>). Estas *N*-DHP foram sintetizadas pela síntese de Hantzsch com formação prévia dos intermediários enamina e enona, a fim de garantir melhores rendimentos e menor formação de subprodutos reacionais quando comparado com a reação original de Hantzsch (CHEKAVICHUS *et al.*, 1997; DONDONI; MASSI; MINGHINI, 2002; DONDONI *et al.*, 2002; DUCATTI *et al.*, 2009; STOUT; MEYERS, 1982).

As piridinas (**7 e 8**) (**Figura 1**) foram sintetizadas a partir da oxidação das 1,4-DHP (**15 e 16**) com BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>. Estas 1,4-DHPs foram sintetizadas pela síntese clássica de Hantzsch (HANTZSCH, 1882).

O detalhamento dos procedimentos de síntese e a caracterização de todos os compostos obtidos neste trabalho encontram-se na seção dos Anexos. Os materiais iniciais e produtos obtidos podem ser visualizados a seguir nos esquemas resumidos das rotas sintéticas realizadas.

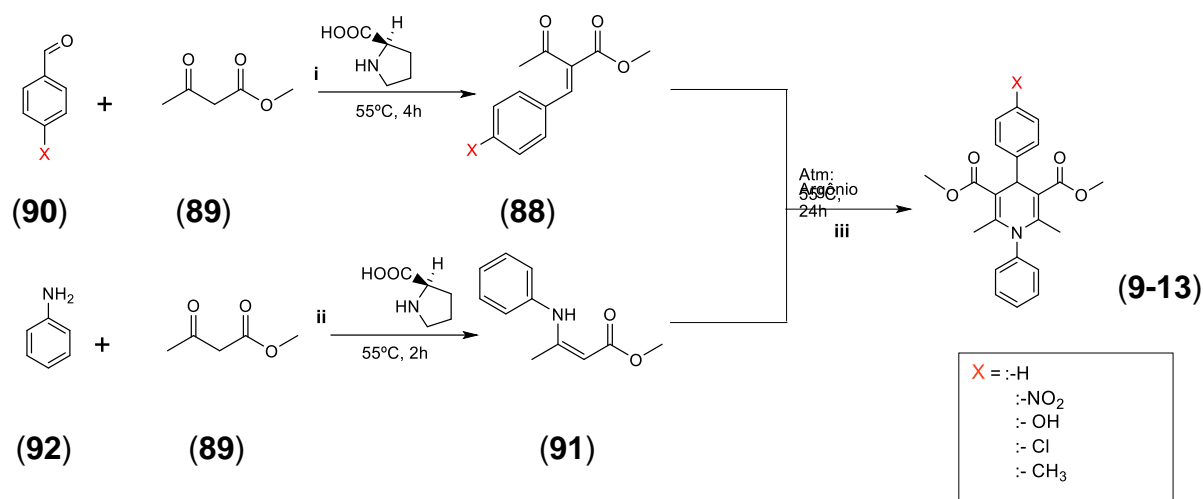
##### 3.1.1 SÍNTESE DAS *N*-FENIL-DI-HIDROPIRIDINAS (**9–13**)

A síntese das *N*-DHP **9–13** (**Figura 2**) consistiu na ciclocondensação dos intermediários enamina e enona formados previamente (CHEKAVICHUS *et al.*, 1997; DONDONI; MASSI; MINGHINI, 2002; DONDONI *et al.*, 2002; DUCATTI *et al.*, 2009; STOUT; MEYERS, 1982).

A síntese dos intermediários enamina foi realizada através da reação do beta-cetoéster (acetoacetato de metila) com aminas aromáticas (EPIFANO; GENOVESE; CURINI, 2007; INDULKAR *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2010; RECHSTEINER; TEXIER-BOULLET; HAMELIN, 1993). A L-prolina foi empregada

como catalisador em um sistema livre de solvente, a fim de contribuir com o desenvolvimento de rotas sintéticas que reduzam o impacto da atividade química no meio-ambiente (*Green Chemistry*) (ANASTAS; KIRCHHOFF, 2002; LENARDÃO; DABDOUB; BATISTA, 2003).

A síntese dos intermediários enona foi realizada através da reação do beta cetoéster (acetoacetato de metila) com aldeídos aromáticos (ANTONIOLETTI; BOVICELLI; MALANCONA, 2002; DRÄGER *et al.*, 2002), utilizando a L-prolina como catalisador, em um sistema livre de solvente.



**Esquema 14: Rota sintética da síntese das *N*-fenil-di-hidropiridinas 9–13.**

O **Esquema 14** apresentado acima demonstra a rota sintética escolhida para a síntese das *N*-aril-di-hidropiridinas **9–13**.

Reagentes e condições:

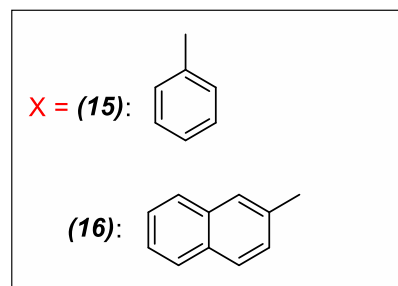
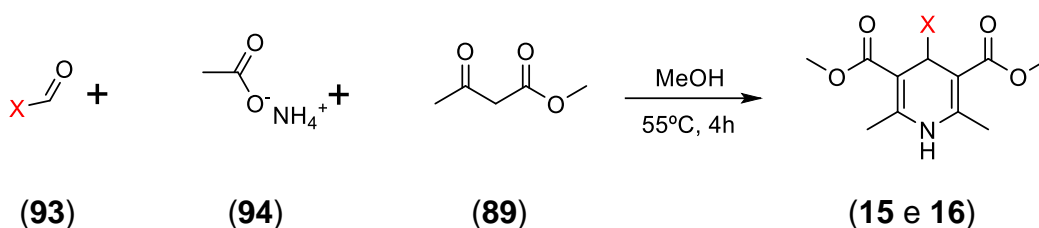
- i. **Síntese da enona (88):** Esta reação consistiu na adição de acetoacetato de metila (**89**), 1 equivalente do aldeído aromático (**90**) e 0,1 equivalente de L-prolina em um balão de fundo redondo isento de solvente. A mistura foi submetida à agitação por 4 horas, a uma temperatura de 55 °C.
- ii. **Síntese da enamina (91):** Esta reação consistiu na adição de acetoacetato de metila (**89**), 1 equivalente de anilina (**92**), e 0,1 equivalente de L-prolina em um balão de fundo redondo isento de

solvente. A mistura foi submetida à agitação por 2 horas, a uma temperatura de 55 °C.

- iii. **Síntese das *N*-aril-di-hidropiridinas 9–13:** Esta reação consistiu em solubilizar o intermediário enamina (**91**) em metanol, em seguida vertê-lo em um balão de fundo redondo contendo o intermediário enona (**88**). Foi então realizada a troca da atmosfera do balão por argônio. A mistura foi agitada a 55 °C por 24h e em seguida resfriada. A purificação foi realizada por cristalização em metanol ou por coluna cromatográfica em sílica gel 60, sendo a fase móvel ciclohexano e acetato de etila (5:2).

Os detalhes dos procedimentos de síntese, purificação e a caracterização das cinco *N*-aril-di-hidropiridinas **9–13** sintetizadas neste trabalho encontram-se no Anexo A.

### 3.1.2 REAÇÃO DE MULTICOMPONENTE DE HANTZSCH PARA OBTENÇÃO DAS 1,4-DI-HIDROPIRIDINAS (1,4-DHP) **15** E **16**.

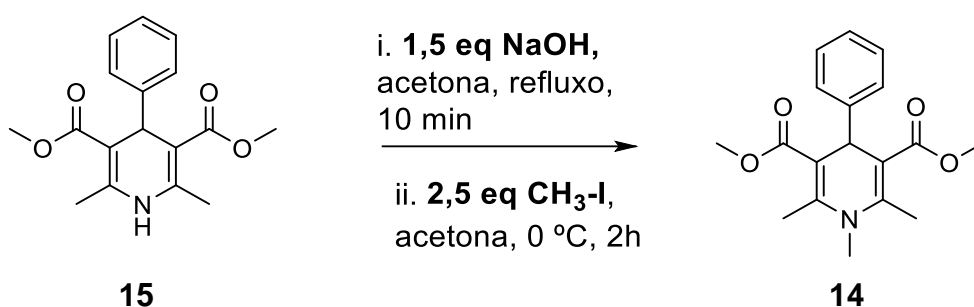


**Esquema 15: Síntese das 1,4-di-hidropiridinas 15 e 16.**

A síntese das 1,4-di-hidropiridinas **15** e **16** (**Esquema 15**) foi realizada através da adição de acetoacetato de metila (**89**), 0,5 equivalente de aldeído aromático (**93**) e 0,75 equivalente de acetato de amônio (**94**) em um balão de fundo redondo, com metanol como solvente. A mistura foi submetida a agitação por 4 horas a uma temperatura de 55°C, gerando um precipitado branco, o qual foi filtrado e lavado com metanol.

Os detalhes dos procedimentos de síntese, purificação e a caracterização das duas 1,4-di-hidropiridinas **15** e **16** sintetizadas neste trabalho encontram-se no Anexo B.

### 3.1.3 SÍNTESE DA *N*-METIL-DI-HIDROPIRIDINA **14** VIA ALQUILAÇÃO DA 1,4-DI-HIDROPIRIDINA **15**.



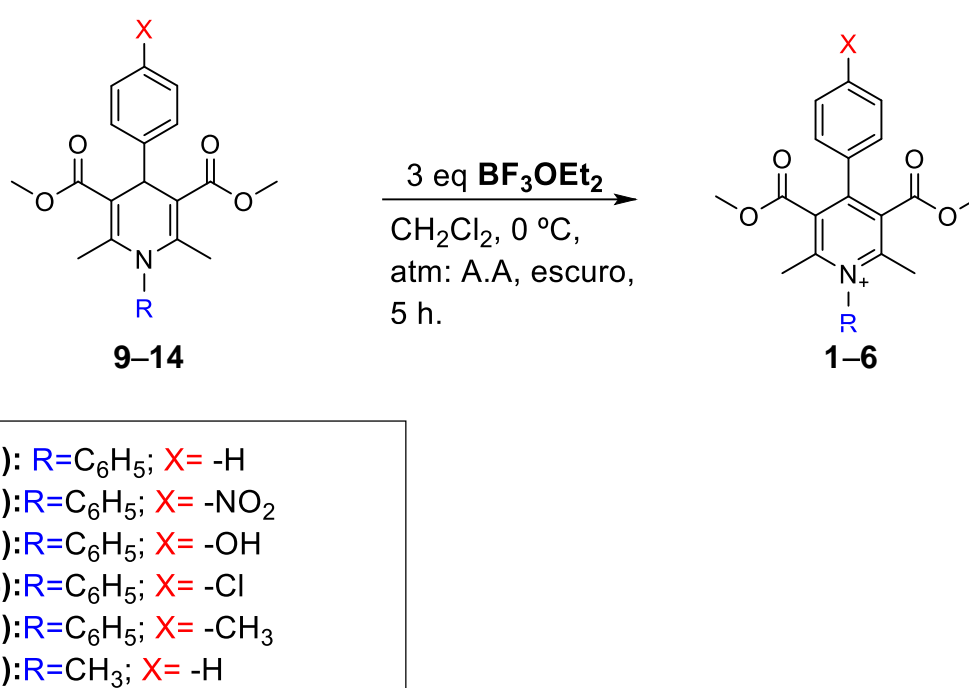
**Esquema 16: Síntese da *N*-metil-di-hidropiridina **14**.**

A síntese da *N*-metil-di-hidropiridina **14** foi realizada em duas etapas (**Esquema 16**). Etapa **i** consistiu em tratar a 1,4-di-hidropiridina **15** com 1,5 equivalentes de hidróxido de sódio em acetona, sob refluxo por 10 min. A etapa **ii** consistiu em resfriar a mistura da etapa **i** em banho de gelo, em seguida adicionar 2,5 equivalentes de iodeto de metila à mistura reacional. Esta foi agitada por 2 horas a 0 °C. Ao término da reação, o NaI formado foi separado por extração com água e diclorometano. A fração orgânica teve seu solvente evaporado e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel 60, sendo a fase móvel ciclohexano e acetato de etila (4:2).



Os detalhes dos procedimentos de síntese, purificação e a caracterização da *N*-metil-di-hidropiridina **14** sintetizada neste trabalho encontra-se no Anexo C.

### 3.1.4 SÍNTESE DOS SAIS DE PIRIDÍNIO 1–6 ATRAVÉS DA AROMATIZAÇÃO OXIDATIVA DAS DI-HIDROPIRIDINAS *N*-SUBSTITUÍDAS 9–14.

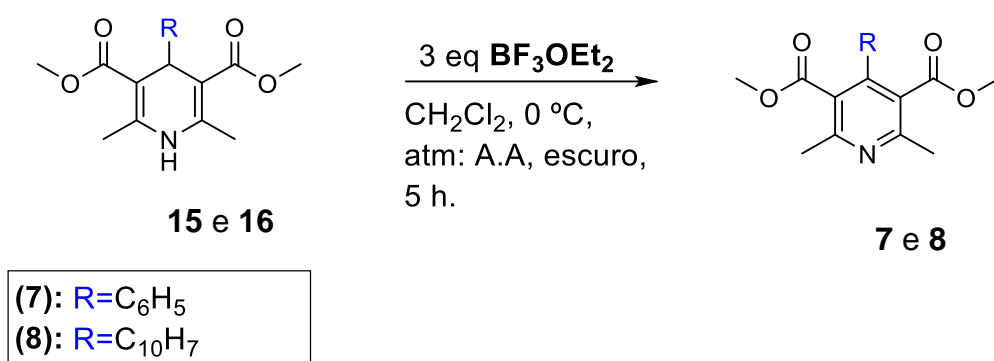


**Esquema 17: Síntese dos sais de piridínio 1–6.**

A síntese dos sais de piridínios **1–6** (**Figura 1**) se deu através da aromatização oxidativa das di-hidropiridinas *N*-substituídas **9–14** com BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>. O **Esquema 17** apresenta as condições aplicadas nesta aromatização, a qual consistiu em reagir di-hidropiridina *N*-substituída (**9–14**) com 3 equivalentes de BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, utilizando diclorometano como solvente, a 0 °C por 5 horas. A purificação foi realizada de duas maneiras de acordo com a necessidade de cada molécula: cristalização em éter etílico ou coluna cromatográfica em sílica gel 60, sendo a fase móvel clorofórmio e metanol (12:1).

Os detalhes dos procedimentos de síntese, purificação e a caracterização dos seis sais de piridínio **1–6** sintetizados neste trabalho encontram-se no Anexo D.

### 3.1.5 SÍNTESE DAS PIRIDINAS **7** E **8** ATRAVÉS DA AROMATIZAÇÃO OXIDATIVA DAS 1,4 DI-HIDROPIRIDINAS **15** E **16**.



#### Esquema 18: Síntese das piridinas **7** e **8**.

A síntese das piridinas **7** e **8** (**Figura 1**) se deu através da aromatização oxidativa das 1,4-di-hidropiridinas **15** e **16** com BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>. O **Esquema 18** apresenta as condições aplicadas nesta aromatização, as quais consistiram em reagir a 1,4-di-hidropiridina (**15–16**) com 3 equivalentes de BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, utilizando diclorometano como solvente, a 0°C por 5 horas. A purificação foi realizada através de coluna cromatográfica em sílica gel 60, sendo a fase móvel ciclohexano e acetato de etila (5:2).

Os detalhes dos procedimentos de síntese, purificação e a caracterização das duas piridinas **7** e **8** sintetizadas neste trabalho encontram-se no Anexo E.

## 3.2 OTIMIZAÇÃO DA SÍNTESE E CÁLCULOS DE RENDIMENTOS

As otimizações das etapas sintéticas foram realizadas por meio de experimentos com variações de parâmetros como: tempo, temperatura, tipo e concentração do catalisador, atmosfera, presença ou ausência de luz.

Após obtenção do produto desejado por meio de técnicas de purificação conveniente, foram efetuados os cálculos dos rendimentos, os quais permitiram avaliar a melhor condição reacional. Os resultados foram expressos em porcentagem com base no rendimento molar teórico, utilizando nos cálculos o rendimento prático dos produtos purificados.

## 3.3 PURIFICAÇÃO

As técnicas de purificação descritas abaixo foram aplicadas nas sínteses das seções 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4 E 3.1.5 sendo as mesmas adequadamente escolhidas conforme cada caso. A seguir, estas técnicas serão descritas de maneira sucinta.

### 3.3.1 CROMATOGRAFIA EM SÍLICA GEL

A técnica cromatográfica empregada foi a cromatografia em coluna, a qual foi realizada utilizando-se sílica gel 60 (220-240 mesh) como fase estacionária, eluindo-se com misturas de solventes variáveis, medidos na base v/v. A quantidade de sílica e as dimensões da coluna foram selecionadas de acordo com a reação descrita por Stil e colaboradores (STILL; KAHN; MITRA, 1978).

Para o controle das reações de síntese e monitoramento das frações geradas na cromatografia em coluna, utilizou-se a cromatografia em camada delgada (CCD). Foram utilizadas cromatoplasas de alumínio revestidas com sílica gel 60. Essas placas foram eluídas com diferentes misturas de solventes, medidos na base v/v. A detecção dos compostos foi realizada pela visualização em câmara de UV.

### 3.3.2 CRISTALIZAÇÃO

Cristalização foi um método amplamente aplicado na purificação dos compostos sólidos. Esta técnica permitiu a separação de compostos que apresentavam solubilidade variável em um determinado solvente dependendo da temperatura empregada.

## 3.4 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

### 3.4.1 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE $^1\text{H}$ E $^{13}\text{C}$

Os espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos com o espectrômetro Bruker AVANCE 400 e Bruker AVANCE 200, operando na frequência de base 400.5 MHz e 200.12 MHz, respectivamente, para obtenção dos espectros de  $^1\text{H}$ . Para obtenção dos espectros de  $^{13}\text{C}$  a frequência base utilizada foi 100.62 MHz e 50.32 MHz, respectivamente.

As amostras foram solubilizadas em solventes deuterados e colocadas em tubos de 5 mm de diâmetro para análise a temperatura de 30 °C.

Os deslocamentos químicos foram expressos em ppm e foram determinados de acordo com o padrão interno trimetilsilano (TMS) presente no solvente deuterado no qual a amostra foi solubilizada.

Os espectros foram processados e analisados com o auxílio do programa TOPSPIN 3.1.

### 3.4.2 ESPECTROMETRIA DE MASSAS

Os espectros de massas foram obtidos no espectrômetro Bruker MicroTOF-Q II XL, sendo a fonte de ionização por eletrodispersão (*eletrospray*). O espectrômetro foi operado no modo positivo com as amostras na concentração de 0,1 µ/mL em acetonitrila e água (80:2). A calibração do instrumento foi realizada com solução de formiato de sódio.

### 3.4.3 ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Os espectros de infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro Bruker FT-IR ALPHA. Os resultados obtidos foram expressos em número de onda (cm<sup>-1</sup>), de acordo com a posição das bandas de absorção observadas.

Para realização das análises, as amostras utilizadas encontravam-se em estado sólido pulverizado, com o aparelho operando em modo refletivo, sem a necessidade de realização de pastilhamento com brometo de potássio.

### 3.4.4 ESPECTROMETRIA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL

Os espectros de UV-visível foram obtidos no espectrofotômetro Shimadzu UV-1800 no modo varredura, operando na faixa de 260–800 nm.

Para realização das análises, as amostras foram dissolvidas na concentração de 200 µmol/L em DMSO para todos os compostos sintetizados neste trabalho, exceto para o sal de piridínio **2** e a *N*-fenil-di-hidropiridina **10**, os quais foram dissolvidos na concentração de 50 µmol/L.

Os resultados foram expressos em termos de absorvidade molar ( $\epsilon$ ) dos compostos analisados segundo a seguinte equação:

$$A = \epsilon \cdot c \cdot l$$

Onde *A* é a absorbância em determinado comprimento de onda, *c* é a concentração da amostra em mol/L e *l* é o caminho óptico percorrido pela luz em cm.

### 3.5 ENSAIO DE ATIVIDADE LEISHMANICIDA

Os ensaios de atividade leishmanicida foram realizados pelo grupo de pesquisa do Laboratório da Professora Dr<sup>a</sup>. Vanete Thomaz Soccol, Departamento de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, Universidade Federal do Paraná.

Soluções de diferentes concentrações das di-hidropiridinas foram testadas frente a duas espécies causadoras da leishmaniose tegumentar americana: *Leishmania amazonensis* e *Leishmania braziliensis* pelo método de viabilidade celular de *Leishmania* (MOSMANN,1983; PALIT; ALI, 2008).

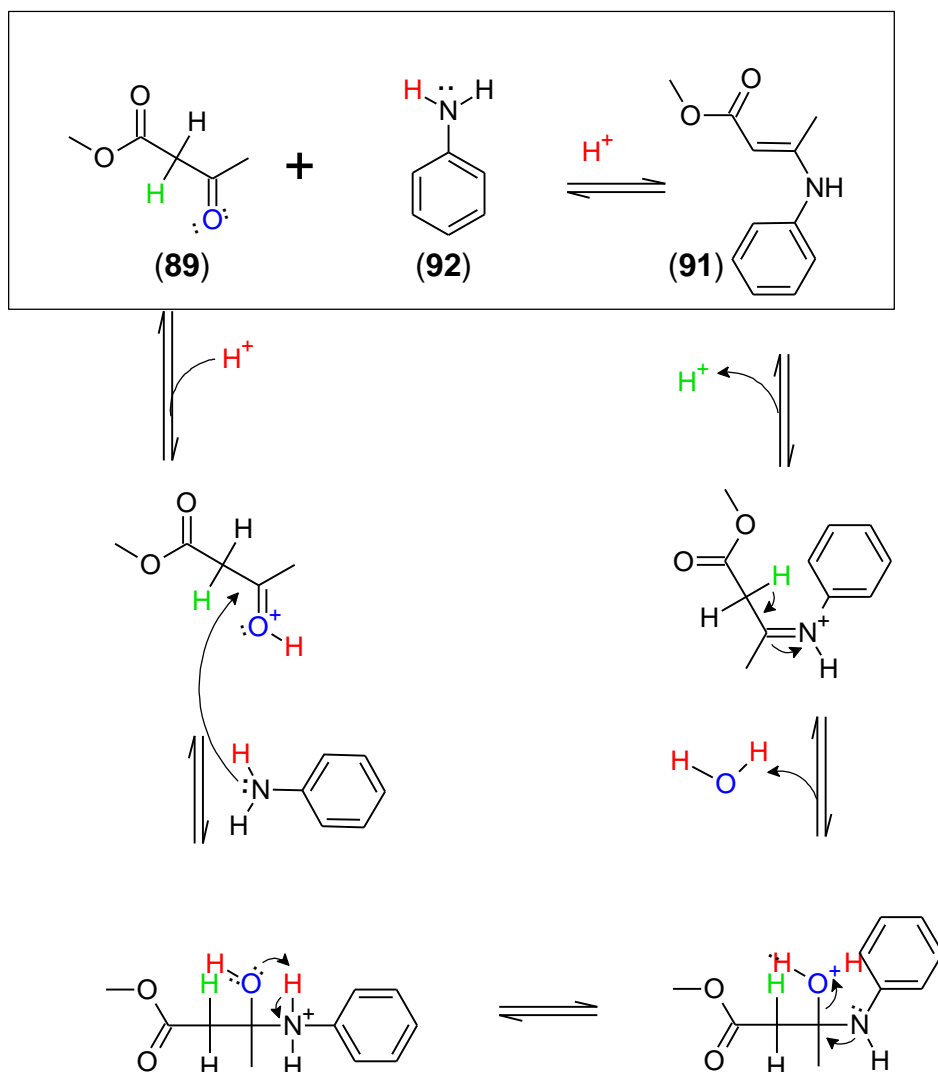
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 SÍNTESE DAS *N*-FENIL-DI-HIDROPIRIDINAS 9–13

Estudos envolvendo a síntese de DHP pela técnica de Hantzsch indicaram que o procedimento que envolve a formação prévia de dois intermediários (enamina e enona) mostrou-se mais vantajoso que a reação clássica de multicomponentes (CHEKAVICHUS *et al.*, 1997; DONDONI; MASSI; MINGHINI, 2002; DONDONI *et al.*, 2002; DUCATTI *et al.*, 2009; STOUT; MYERS, 1982).

Logo, o preparo de maneira correta e eficiente dos intermediários garante rendimentos finais satisfatórios. Diante disto, foi estudado o preparo dos intermediários enamina e enona, para posterior ciclocondensação dos mesmos.

Na literatura são reportadas estratégias sintéticas para obtenção do intermediário enamina. Todas envolvem reações de adição-eliminação entre composto dicarbonílico com amina primária (**Esquema 19**). Acetato de níquel (LIU *et al.*, 2010), nanopartículas de óxido de zinco (INDULKAR *et al.*, 2012), triflato de itérbio (EPIFANO; GENOVESE; CURINI, 2007) e ácido *p*-toluenosulfônico (RECHSTEINER; TEXIER-BOULLET; HAMELIN, 1993) são exemplos de catalisadores utilizados nesse processo sintético. Em todos os casos não há uso de solvente no meio reacional.



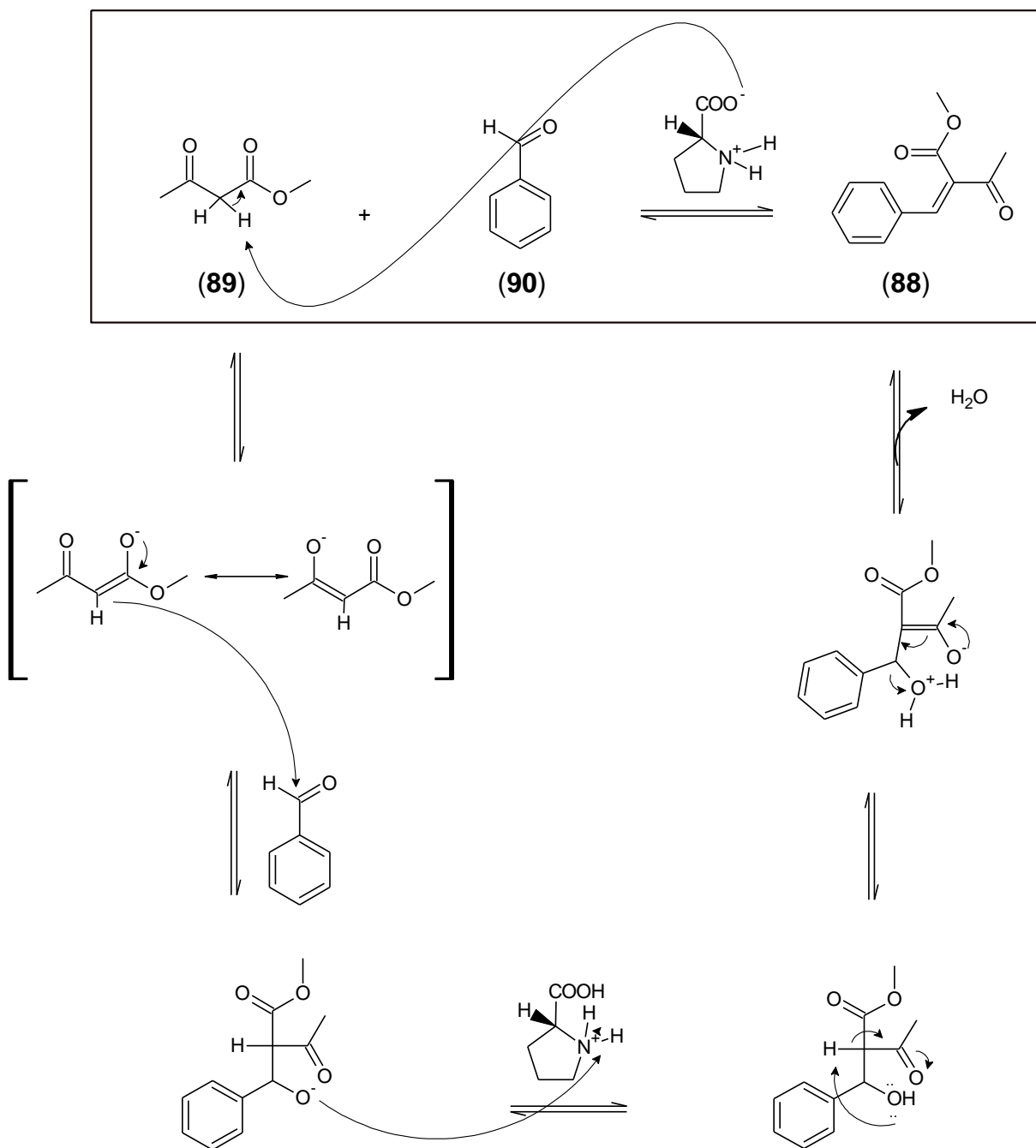
**Esquema 19: Mecanismo de reação para formação do intermediário enamina obtido a partir do acetoacetato de metila e da anilina.**

Os catalisadores comumente usados na síntese de enaminas possuem caráter ácido (LIU *et al.*, 2010). A escolha da L-prolina como catalisador foi determinada em função da sua característica bifuncional, podendo a mesma atuar tanto como catalisador ácido na síntese da enamina, como básico na síntese da enona. Além disso, por ser um organocatalisador, esta promove uma química limpa e livre de metais.

Com relação as sínteses dos intermediários enona, esta ocorreu por meio de uma reação de condensação de Knoevenagel, a qual é um tipo condensação aldólica. Esta reação consiste na adição nucleofílica de um aldeído ou cetona a uma molécula dicarbonílica (ex: beta-cetoésteres). Este ataque nucleofílico é catalisado por uma



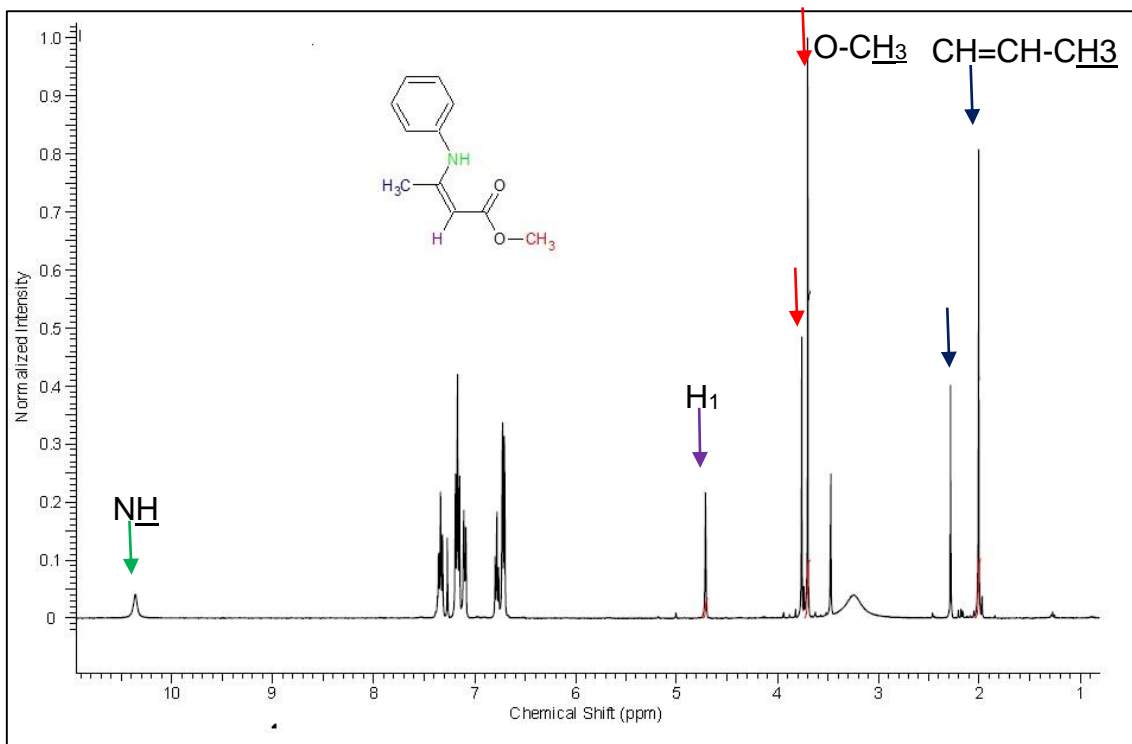
base, ocorrendo a eliminação de uma molécula de água, obtendo-se então o composto desejado (**Esquema 20**).



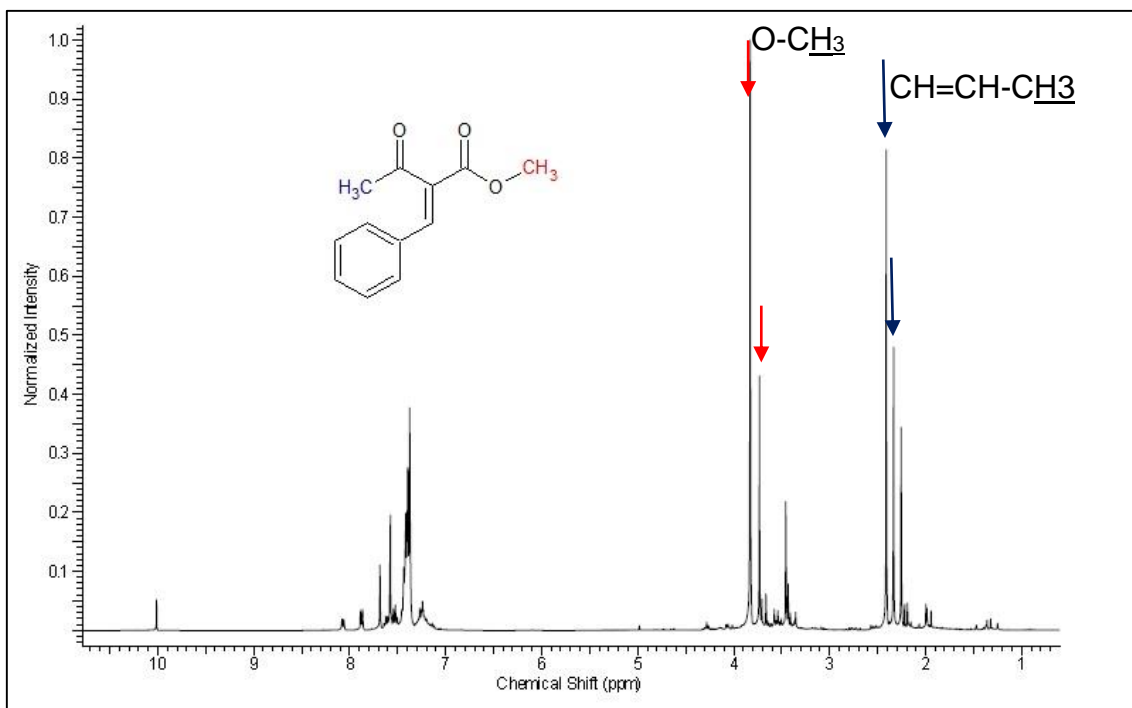
**Esquema 20: Mecanismo de reação para a formação do intermediário enona obtido a partir do acetoacetato de metila e benzaldeído.**

A comprovação da formação dos intermediários enanina e enona foi realizada por meio de análise de RMN de  $^1\text{H}$ , como é exemplificado nas Figuras **26** e **27**. Como

pode ser observado nos espectros, ambos intermediários formaram isômeros cis/trans, sendo que a prevalência se dá pelo isômero trans.

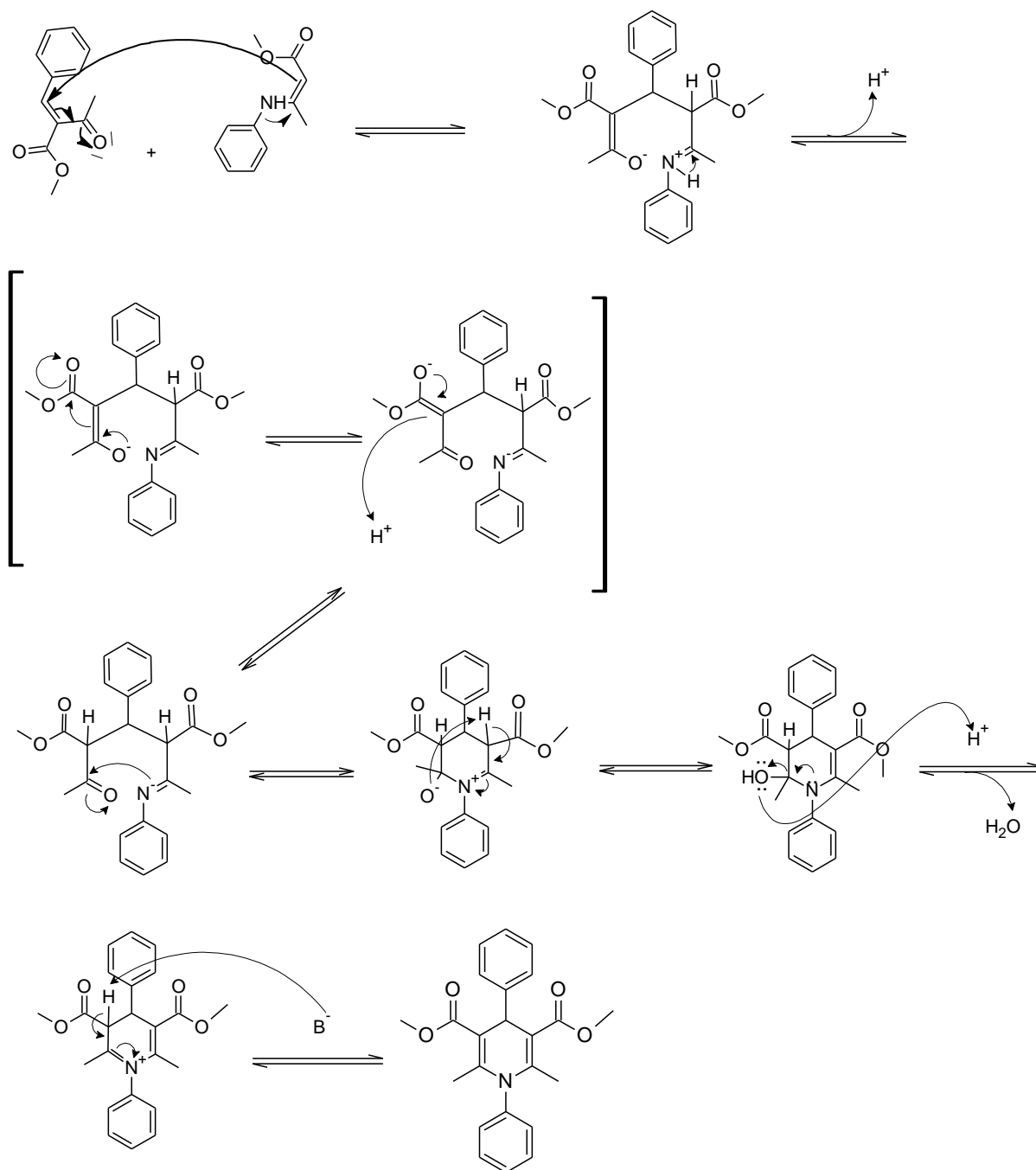


**Figura 26: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da enamina sintetizada a partir de acetoacetato de metila e anilina.**



**Figura 27: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da enona sintetizada a partir de acetoacetato de metila e benzaldeído.**

A formação da *N*-fenil-di-hidropiridinas ocorreu através de uma adição do tipo Michael entre os intermediários enamina e enona apropriados. Nesta reação forma-se um intermediário de reação, o qual perde uma molécula de água para a formação da *N*-fenil-di-hidropiridina correspondente (**Esquema 21**).



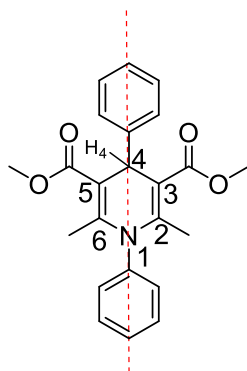
**Esquema 21:** Mecanismo de formação de uma *N*-fenil-di-hidropiridina obtida a partir de seus intermediários enona e enamina.

Foram sintetizadas cinco *N*-fenil-di-hidropiridinas (*N*-DHPs), especificamente as *N*-DHP **9–13** (**Figura 2**). A *N*-DHP **9** foi escolhida para otimização das reações, pois ela é sintetizada a partir da aril amina e do aril aldeído mais simples, anilina e o benzaldeído, respectivamente. O detalhamento do procedimento sintético bem como sua caracterização estão descritas com maior riqueza de detalhes no Anexo A.

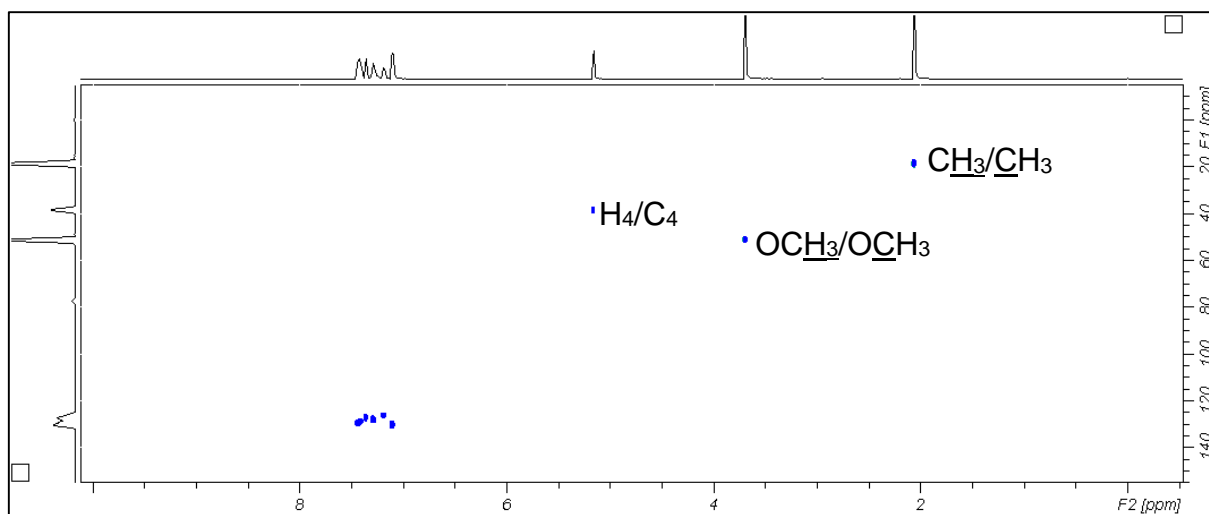
A *N*-DHP **9**, ao final da reação, foi obtida na forma de cristais. Estes foram filtrados e lavados em metanol. Análises de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram realizadas a fim de confirmar sua formação. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  foram observados sinais característicos da formação da *N*-DHP. Em 2,06 e 3,69 ppm foram observados os singletos correspondentes aos grupamentos metila  $\text{CH}_3$  e  $\text{OCH}_3$  respectivamente. Em 5,11 ppm foi observado o sinal do hidrogênio ligado na posição 4 do anel DHP. Na região de 7,10–7,42 ppm foram encontrados multipletos, dupletos e tripletos correspondentes aos 10 hidrogênios aromáticos da DHP **9**.

Com relação ao espectro de  $^{13}\text{C}$  foram observados os sinais correspondentes ao produto desejado, sendo os mais característicos aqueles assinalados em 168,5 ppm (dois carbonos carbonílicos); 147,7 ppm referente aos dois carbonos das posições C2 e C6; 51,2 ppm referentes aos dois carbonos  $\text{COCH}_3$ ; 38,3 ppm referente ao carbono C4 e 18,5 ppm referente aos dois carbonos  $\text{CH}_3$ .

Devido ao fato das *N*-DHP sintetizadas apresentarem um eixo de simetria, tanto os sinais dos  $^1\text{H}$  quanto do  $^{13}\text{C}$  apresentam-se coincidentes para os núcleos que encontram-se em ambientes químicos idênticos. Assim, por meio da análise dos sinais no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , confirmou-se a identidade da molécula em questão (**Figura 28**). Estas observações podem ser evidenciadas através da análise dos mapas de correlação HSQC (**Figura 29**) e HMBC (**Figura 30**) da *N*-DHP **9**.

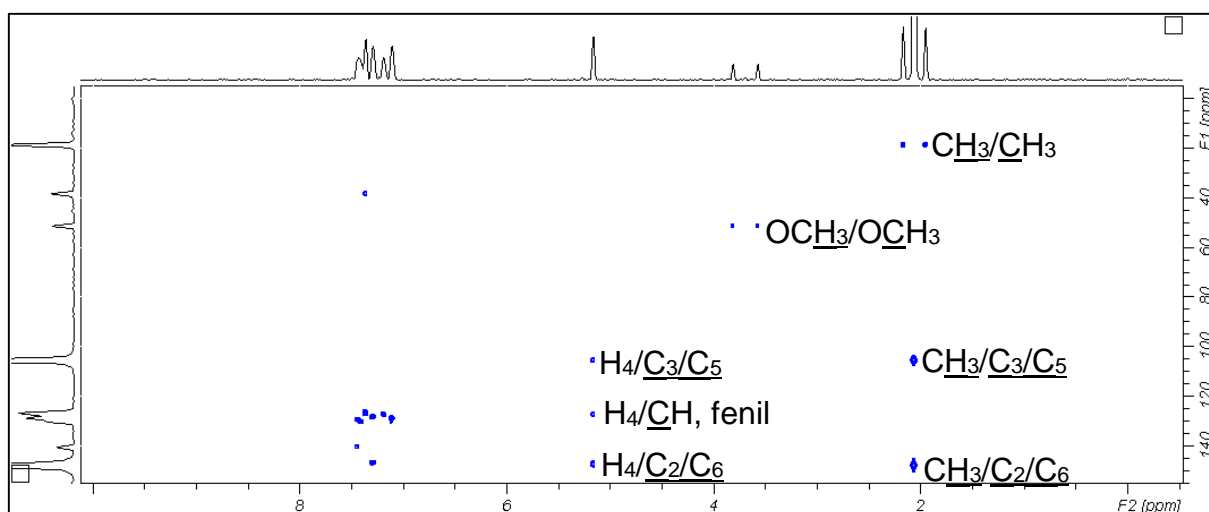


**Figura 28: Apresentação do eixo de simetria das *N*-DHPs.**



**Figura 29: Mapa de correlação HSQC da *N*-DHP 9.**

\*CDCl<sub>3</sub> como solvente, 600 MHz



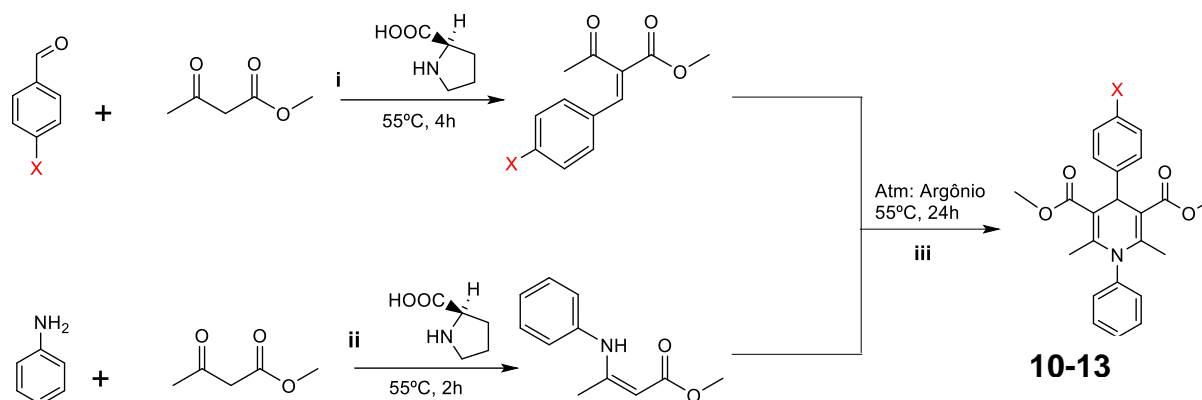
**Figura 30: Mapa de correlação HMBC da *N*-DHP 9.**

\*CDCl<sub>3</sub> como solvente, 600 MHz.

O rendimento da DHP **9** foi calculado através da massa obtida pela cristalização, o qual alcançou 50%.

Com essas informações em mãos, foi testada então a flexibilidade desta reação frente a diferentes aril-aldeídos substituídos. A tabela a seguir (**Tabela 1**) demonstra o rendimento obtido para cada *N*-DHP sintetizada.

**Tabela 1: Rendimentos referentes às sínteses das *N*-DHP 10–13.**



<i>N</i> -DHP	X	Rendimento
<b>10</b>	-NO <sub>2</sub>	30%
<b>11</b>	-OH	34%
<b>12</b>	-Cl	54%
<b>13</b>	-CH <sub>3</sub>	47%

Observa-se que as *N*-DHP **10** e **11**, as quais tem como reagentes iniciais o *p*-nitrobenzaldeído e *p*-hidroxibenzaldeído, respectivamente, apresentaram os menores rendimentos através desta rota sintética. O substituinte –NO<sub>2</sub> é um grupo eletroatrator forte, ele aumenta a reatividade do carbono carbonílico do aldeído, facilitando a reação. Porém, a elevada reatividade leva a formação de muitos subprodutos e, consequentemente, a baixos rendimentos. Já o substituinte –OH, o qual é um grupo eletrodoador forte, diminui a reatividade do carbono carbonílico do aldeído, dificultando a formação do produto, o que explica então o baixo rendimento alcançado. Em contrapartida, foi observado que para as *N*-DHP **12** e **13**, as quais tem como reagentes iniciais *p*-clorobenzaldeído que é um eletroatrator fraco e *p*-tolualdeído que é um eletrodoador moderado, respectivamente, apresentaram um rendimento próximo ao da *N*-DHP **9** (50%).

Através da avaliação dos espectros de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C das *N*-DHP **10–13**, observou-se que todos os compostos sintetizados apresentaram similaridade nos descolamentos químicos encontrados para a *N*-DHP **9**.

Com relação aos espectros de infravermelho das cinco *N*-DHP **9–13**, dois sinais característicos foram encontrados, sendo o primeiro na faixa de 2960–2900 cm<sup>-1</sup>

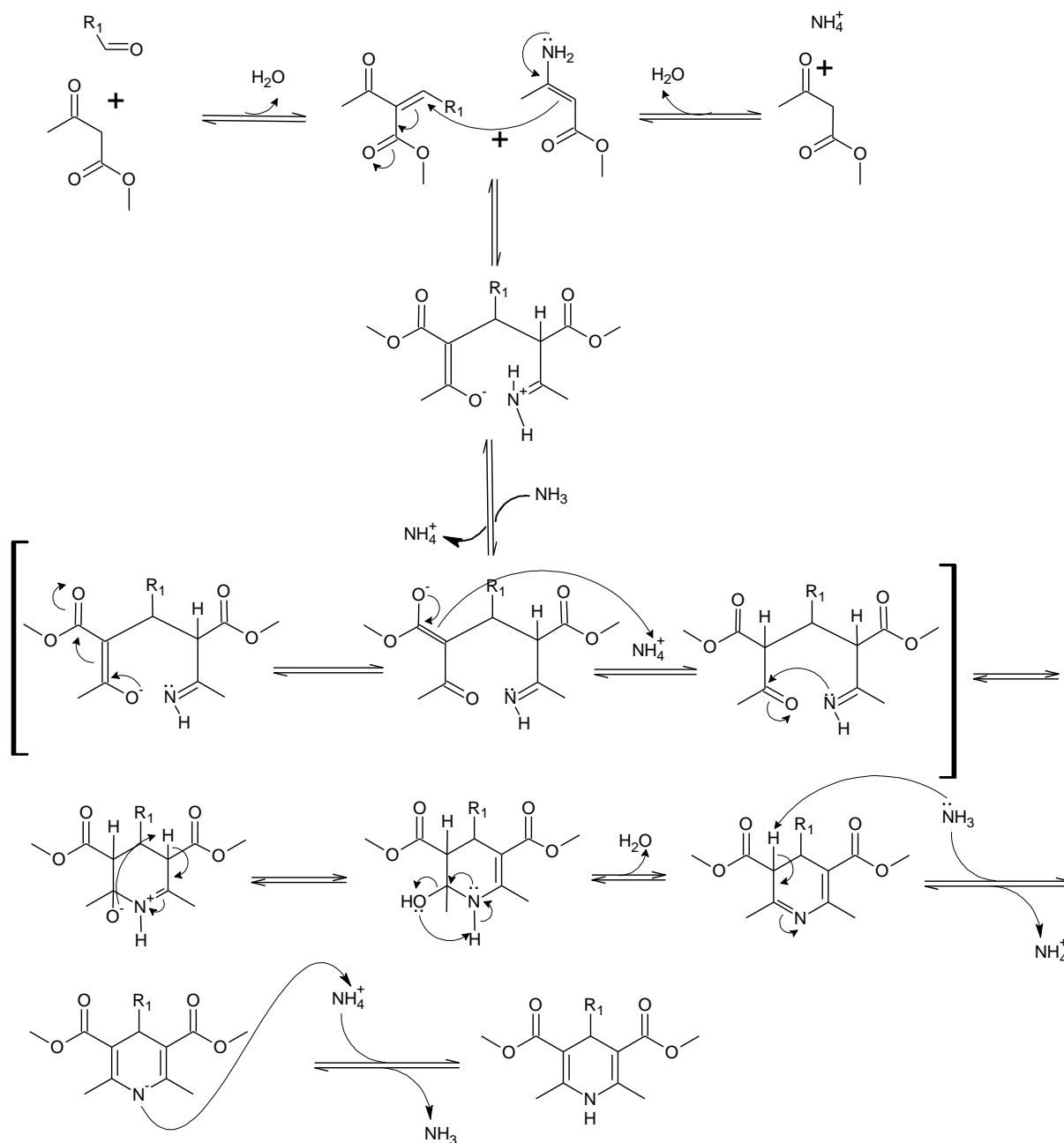
referente a ligação C-H do carbono C4 do anel DHP e o segundo na faixa de 1700-1500 cm<sup>-1</sup> referente às carbonilas.

Quanto ao espectro de UV-vis, como esperado, nenhuma das cinco *N*-DHP **9–13** apresentou absorção na região do visível.

O detalhamento dos procedimentos sintéticos bem como da caracterização e as imagens de todos os espectros das *N*-DHP **9-13** encontram-se no Anexo A.

#### 4.2 SÍNTESE DAS 1,4-DIHIIDROPIDINAS **15** E **16**.

Para as 1,4-DHP **15** e **16** foi testada a RMC de Hantzsch (HANTZSCH, 1882). Foi avaliada a eficiência da reação frente a dois aldeídos aromáticos, benzaldeído e 2-naftaldeído, respectivamente. Diferentemente da síntese envolvendo a formação prévia dos intermediários enamina e enona, a RMC de Hantzsch proporciona a formação desses intermediários *in situ* como pode ser observado no **Esquema 22**.

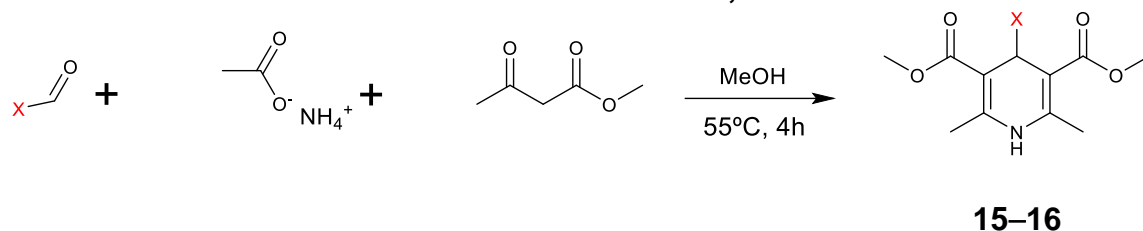


## Esquema 22: Mecanismo da RMC de Hantzsch.

Não foram obtidos rendimentos muito discrepantes entre as duas 1,4-DHP (**Tabela 2**), indicando que a RMC de Hantzsch demonstrou ser uma síntese eficaz para a obtenção de 4-aril-1,4-DHP. Porém, observa-se que o volume espacial do aldeído interfere no processo de ciclocondensação, gerando rendimento diferentes para a 1,4-DHP derivada do benzaldeído e da derivada do 2-naftaldeído.



**Tabela 2: Rendimentos referentes as sínteses das 1,4-DHP 15 e 16**



1,4- DHP	X	Rendimento
<b>15</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	50%
<b>16</b>	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	40%

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C de ambas 1,4-DHPs apresentaram sinais característicos, de acordo com Ducatti *et al.* (2009) e Dondoni *et al.* (2002), indicando o sucesso na síntese das mesmas. Com relação ao espectro de RMN de <sup>1</sup>H da 1,4-DHP **15**, os sinais encontrados foram: 7,31 – 7,07 ppm (m, 5 H, aromático); 5,69 ppm (s, 1H, N-H); 5,00 ppm (s, 1H, H4); 3,64 ppm (s, 6H, COCH<sub>3</sub>); 2,33 ppm (s, 6H, CH<sub>3</sub>). No espectro de RMN de <sup>13</sup>C foram encontrados sinais em 168,0 ppm (2C, C=O); 147,4 ppm (2C, C2/C6); 144,1 ppm (1C, aromático); 129,2; 128,4; 128,0; 127,6; 126,2 ppm (5CH, aromático); 103,9 ppm (2C, C3/C5); 50,9 ppm (2C, COCH<sub>3</sub>); 39,3 ppm (1C, C4); 19,5 ppm (2C, CH<sub>3</sub>). A 1,4-DHP **16** apresentou espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C com sinais com deslocamentos semelhantes aos encontrados para 1,4-DHP **15** (Detalhes no anexo B).

Em relação aos espectros de infravermelho das duas 1,4-DHP **15** e **16**, três sinais característicos foram encontrados sendo o primeiro na faixa de 3350–3342 cm<sup>-1</sup> referente a ligação, o segundo na faixa de 2960–2900 cm<sup>-1</sup> referente a ligação C-H do carbono C4 do anel DHP e o terceiro na faixa de 1700-1500 cm<sup>-1</sup> referente às carbonilas.

Já os espectros de UV-vis das 1,4-DHP **15** e **16**, como esperado, apresentaram bandas características na região do UV. Nenhuma banda de absorção na região do visível foi observada.

O detalhamento dos procedimentos sintéticos bem como da caracterização e as imagens de todos os espectros das 1,4-DHP **15** e **16** encontram-se no Anexo B.

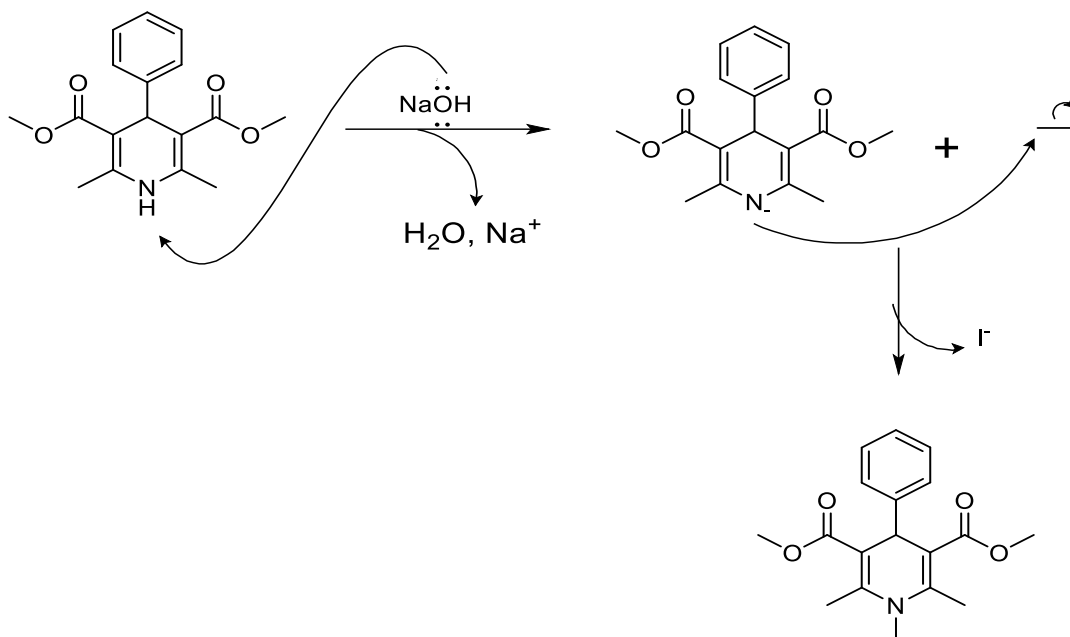
### 4.3 SÍNTESE DA N-METIL-DHP **14** VIA N-ALQUILAÇÃO DE DI-HIDROPIRIDINA

A N-aquilação pode ser empregada tanto para N-alquilar di-hidropiridinas a fim de obter di-hidropiridinas N-substituídas (GOBA *et al.*, 2014; LUSIS *et al.*, 1983; PRASANTHI; PRASAD; BHARATHI, 2014) quanto para quaternização de piridinas a fim de obter o seu sal de piridínio correspondente (LUSIS *et al.*, 1983; MIT'KIN; YUROVSKAYA, 2000; MITKIN; KOMBAROV; YUROVSKAYA, 2001; SAGITULLINA *et al.*, 2002; YUROVSKAYA *et al.*, 1989).

Diante do objetivo deste trabalho, o qual foi obter sais de piridínio e piridinas por meio da aromatização oxidativa, foi realizada a N-aquilação utilizando a di-hidropiridina **15** como material inicial, para assim obter a N-metil-DHP **14**, a qual foi oxidada posteriormente.

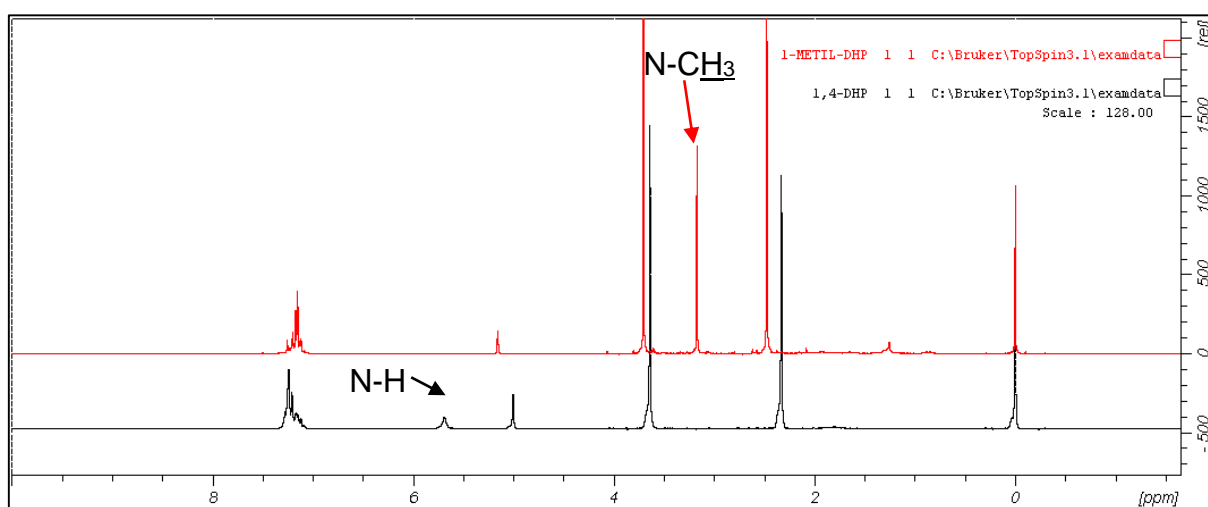
A síntese escolhida, a qual foi descrita sucintamente na seção 3.1.3, foi adaptada do trabalho de Lusi e Zandersons (1983). O rendimento obtido nesta síntese após purificação em coluna cromatográfica foi de 44%.

O **Esquema 23** demonstra o mecanismo de reação da N-alquilação. Para esta reação ocorrer são necessários dois elementos importantes: um nucleófilo e uma espécie eletrofílica. As 1,4-dihidropirinas não são consideradas bons nucleófilos. Contudo, após o tratamento com NaOH, ocorre a perda do hidrogênio ligado ao nitrogênio. Assim o ânion hidropiridinila formado passa a atuar como um bom nucleófilo, sendo então possível o ataque nucleofílico a uma espécie que contenha um carbono eletrofílico, como é o caso do iodeto de metila.



**Esquema 23: Mecanismo de reação para a obtenção da *N*-metil-DHP 14.**

A comparação do espectro de RMN de <sup>1</sup>H da 1,4-DHP **15** (material inicial) com o da *N*-metil-DHP **14** confirma o sucesso da síntese e a pureza da molécula obtida. Na **Figura 31** pode-se observar o sinal em 5,69 ppm referente ao hidrogênio (H-N) presente no espectro da 1,4-DHP **15** (em preto). Por sua vez, este sinal não é observado no espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-metil-DHP **14** (em vermelho). Neste espectro, porém, é possível observar os hidrogênios da metila em 3,17 ppm, o qual encontra-se ligada ao nitrogênio.



**Figura 31: Sobreposição dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H da 1,4-DHP (preto) 15 e da *N*-metil-DHP 14 (vermelho).**

\*CDCl<sub>3</sub> como solvente, 1,4-DHP **15**: 200 MHz, *N*-metil-DHP **14**: 400 MHz

Outra evidência do sucesso da síntese da *N*-metil-DHP **14** pôde ser visualizado no espectro de infravermelho. Neste encontraram-se apenas os sinais caraterísticos de di-hidropiridinas *N*-substituídas, onde o sinal referente à ligação N-H na faixa de 3350-3342 cm<sup>-1</sup> encontrou-se ausente. Como esperado, o espectro no UV-vis apresentou bandas de absorção somente na região do UV.

O detalhamento dos procedimentos sintéticos bem como da caracterização e as imagens de todos os espectros da *N*-metil-DHP **14** encontram-se no Anexo C.

#### 4.4 SÍNTESE DOS SAIS DE PIRIDÍNIO 1–6 E PIRIDINAS 7 E 8

O presente trabalho teve como principal objetivo a investigação das oxidações das *N*-DHPs, uma vez que este tipo de reação ainda encontra-se pouco explorada na literatura, principalmente quando compara-se com as inúmeras metodologias disponíveis para a aromatização de 1,4-DHPs.

Em princípio, a seleção dos agentes oxidantes a serem testados foi determinada com base nos artigos científicos que já promoveram a aromatização oxidativa de DHP *N*-substituídas. Apenas cinco metodologias foram descritas na literatura, as quais são apresentadas na **Tabela 3**.

**Tabela 3: Agentes oxidantes empregados na aromatização oxidativa de *N*-DHPs descritos na literatura**

<b>Autores</b>	<b>Agentes oxidante</b>
<b>Mutsenietse, Lusi e Dubur (1983)</b>	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /HClO <sub>4</sub>
<b>Ogle <i>et al.</i> (1984)</b>	Reações eletroquímicas
<b>Zhu, Zhao e Cheng (2000)</b>	DDQ
<b>Koop, Straub e Scha (2001)</b>	TEMPO/BF <sub>4</sub> <sup>+</sup>
<b>López-Alarcón <i>et al.</i> (2004)</b>	Peroxinitrila (ONOO <sup>·</sup> )

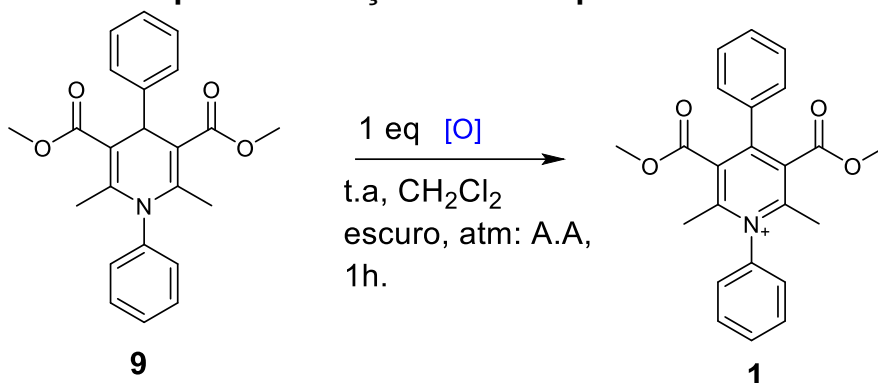
Ainda, diversas publicações voltadas a oxidação de 1,4-DHP indicavam a possibilidade de se utilizar um ácido em combinação com um agente oxidante

(ZEYNIZADEH; DILMAGHANI; ROOZIJOY, 2005; ZOLFIGOL *et al.*, 2003). Com base neste fato, e de acordo com a disponibilidade de agentes oxidantes no laboratório, foram planejados alguns sistemas oxidantes a serem avaliados (**Tabela 4**). Apesar do clorocromato de piridínio (PCC) ser um agente oxidante muito aplicado para aromatização de 1,4-di-hidropiridina e estar disponível para avaliação, há relatos da perda do radical ligado no carbono C-4 do anel DHP (EYNDE; MAYENCE; MAQUESTIAU, 1992). Logo, a avaliação desse agente oxidante foi descartada. Foram então testados DDQ, TEMPO na presença e ausência de  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  na presença de ácido acético ou  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ , e  $\text{SeO}_2$ .

A decisão de se utilizar  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  se deu pelo fato de haver relatos na literatura que mostraram a combinação de um ácido de Lewis e um agente oxidante para a promoção da aromatização oxidativa de 1,4-DHP (ZEYNIZADEH; DILMAGHANI; ROOZIJOY, 2005). Já a seleção do  $\text{SeO}_2$  foi baseada no fato do mesmo ser um agente oxidante brando, com o qual as oxidações podem ser conduzidas a temperaturas não muito elevadas (LO, 2011). Além disso, estudos reportaram o  $\text{SeO}_2$  em ácido acético como agente oxidante de 1,4-di-hidropiridinas (PAUL *et al.*, 2007), sendo então presumível sua aplicação como agente oxidante das *N*-DHP.

Para a realização dos testes de oxidação, foi utilizada a *N*-DHP **9** (**Figura 2**) como molécula teste, para a obtenção do sal de piridínio **1**. As reações foram conduzidas por 1 hora, em diclorometano como solvente, a temperatura ambiente, sendo o meio reacional protegido da luz sem controle da atmosfera da reação (**Tabela 4**).

**Tabela 4: Avaliação da eficiência dos agentes oxidantes frente a aromatização oxidativa da *N*-DHP 9 para a obtenção do sal de piridínio 1**



Reações	Agente oxidante	Rendimento
1	DDQ	< 34%
2	TEMPO	NR**
3	TEMPO/BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub>	~30%
4	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> / HAc	NR
5	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub>	10%
6	SeO <sub>2</sub>	NR

\*As reações de oxidação foram avaliadas utilizando-se a *N*-DHP 9, 1 equivalente de agente oxidante, em temperatura ambiente, protegido da luz, por 1 hora com diclorometano como solvente. \*\*NR: não reagiu.

Como é possível observar, os agentes oxidantes TEMPO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/HAc e SeO<sub>2</sub> (**Tabela 4; reações 2, 4 e 6**) não foram capazes de promover a aromatização oxidativa da *N*-DHP 9. As reações que ocorrem com DDQ e TEMPO/BF<sub>3</sub> (**Tabela 4; reações 1 e 3**) apresentaram rendimentos de < 34% e ~ 30% respectivamente. Entretanto, os rendimentos apresentados neste caso, podem não ser verdadeiros. Isto se deve a dificuldades na purificação com as técnicas cromatográficas empregadas para remoção destes agentes oxidantes (e/ou seus produtos reduzidos) do meio reacional ao final da reação. Através dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H, foi observado que mesmo após purificação os sais de piridínio apresentavam impurezas devido a resquícios de tais agentes oxidantes.

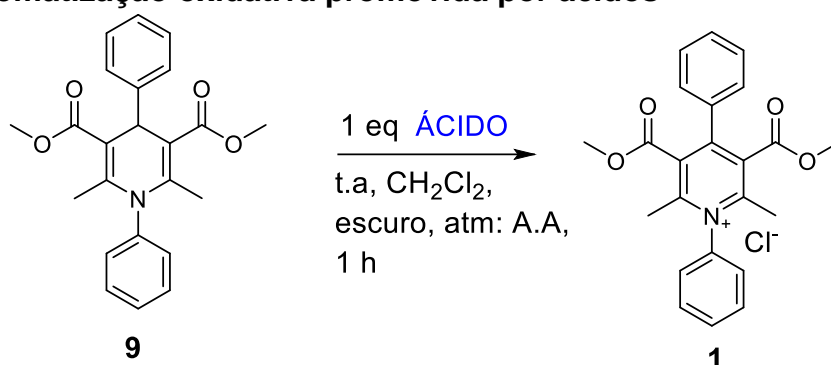
A oxidação promovida através da combinação do agente oxidante H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e do ácido de Lewis BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> (**Tabela 4; reação 5**) apresentou rendimento de 10%. Este rendimento foi determinado após uma purificação do produto de reação, a qual baseou-se na utilização de passos de cristalização em éter etílico, na presença de ácido clorídrico. Este procedimento possibilitou a obtenção do cloreto de piridínio 1 na forma de cristais incolores. Diante deste fato, foi iniciada a investigação da importância

de cada um dos componentes oxidativos desta reação, especificamente através da não utilização do oxidante  $\text{H}_2\text{O}_2$  (**Tabela 5; reação 1**). Esta reação surpreendentemente indicou que apenas a presença do  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  era suficiente para o êxito da reação com um rendimento de 32%.

Com base nesse resultado, avaliou-se a possibilidade de ocorrência da aromatização oxidativa frente a diferentes ácidos, sem a necessidade da adição de um agente oxidante. Para isto, foram avaliados os ácidos metálicos de Lewis  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{Cu}(\text{Ac})_2$  e  $\text{Zn}(\text{Ac})_2$  (**Tabela 5; reações 3, 4 e 5**),  $\text{BBr}_3$  como outro exemplo de ácido de Lewis livre de metal (**Tabela 5; reação 2**), e os ácidos de Brønsted-Lowry representados pelo ácido acético, TFA e TCA (**Tabela 5; reações 6, 7 e 8**). Esta investigação indicou que o único ácido (além do  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ) capaz de promover a formação do sal de piridínio **1** foi o ácido fluorado de Brønsted-Lowry – TFA, porém com um rendimento de 12%, sendo este inferior ao rendimento promovido pelo  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ .

A fim de investigar se o efeito oxidante estaria relacionado aos ânions fluoreto (contaminante em potencial dos reagentes fluorados utilizados), avaliou-se o efeito dos sais  $\text{NaF}$  e  $\text{CsF}$  nas reações (**Tabela 5; reações 9 e 10**). Entretanto, estes não foram capazes de promover a formação do sal de piridínio **1**.

**Tabela 5: Aromatização oxidativa promovida por ácidos**



Reação	Ácido	Rendimento
1	BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub>	32%
2	BBr <sub>3</sub>	NR
3	AlCl <sub>3</sub>	NR
4	Cu(Ac) <sub>2</sub>	NR
5	Zn(Ac) <sub>2</sub>	NR
6	HAc	NR
7	TFA	12%
8	TCA	NR
9	NaF	NR
10	CsF	NR

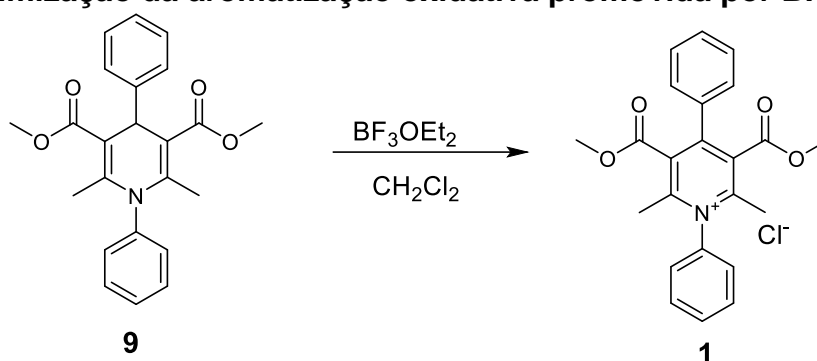
\*A oxidação ocorreu com a 1 equivalente *N*-DHP **9**, 1 equivalente do ácido, em temperatura ambiente, protegido da luz, por 1 hora com diclorometano como solvente.

Com a confirmação do BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> como melhor promotor para a aromatização da *N*-DHP **9**, iniciou-se uma otimização para a obtenção de melhores rendimentos, através da alteração dos seguintes parâmetros reacionais: temperatura, atmosfera de reação, a quantidade de equivalentes de BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, controle de luz e tempo de reação (**Tabela 6**). Pelo uso de quantidades catalíticas de BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> (**Tabela 6**; **reação 1**), o rendimento diminuiu para 20% em relação à condição original. A quantidade de BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> foi então aumentada para 3 eq (**Tabela 6**; **reação 2**), o que aumentou o rendimento da reação para 46%, confirmando que o uso de excesso do ácido de Lewis era necessário para obtenção de melhores rendimentos. Contudo, através do monitoramento da reação por CCD foi possível verificar a formação de muitos subprodutos no meio reacional. A fim de aumentar o rendimento da reação e diminuir a formação dos subprodutos, partiu-se para a diminuição da temperatura (a -15 °C) e, ao mesmo tempo, utilizou-se um tempo de reação prolongado (24 h) (**Tabela 6**; **reação 3**). Embora foi possível obter um rendimento ligeiramente maior com essas mudanças (51%), ainda observou-se a formação de subprodutos por CCD. Na condição seguinte (**Tabela 6**, **reação 4**), utilizando a mesma temperatura, a reação foi



monitorada por CCD, a fim de determinar o tempo reacional em que houve a maior quantidade de produto e menor quantidade de subprodutos. Com isso, o tempo total de reação foi definido como de 5 horas, o que proporcionou 73% de rendimento. Na reavaliação da temperatura reacional, através da utilização de um banho de gelo ( $\sim 0^\circ\text{C}$ ), demonstrou um aumento de rendimento para 80% (**Tabela 6; reação 5**), o que foi considerado um bom resultado, tendo em conta o elevado grau de pureza do sal do piridínio **1** e o fato que a purificação ter sido unicamente por cristalização.

**Tabela 6: Otimização da aromatização oxidativa promovida por  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$**



R	$\text{BF}_3\text{OEt}_2$	$\text{H}_2\text{O}_2$	Temp.	Luz	Atm	Tempo	Rendimento
	(eq)	(eq)	( $^\circ\text{C}$ )			(h)	(%)
<b>1</b>	<b>0,1</b>	0	t.a	escuro	A.A	1	20
<b>2</b>	<b>3</b>	0	t.a	escuro	A.A	1	46
<b>3</b>	<b>3</b>	0	-15	escuro	A.A	24	51
<b>4</b>	<b>3</b>	0	-15	escuro	A.A	5	73
<b>5</b>	<b>3</b>	0	0	escuro	A.A	5	80
<b>6</b>	<b>1</b>	0	0	escuro	A.A	5	36
<b>7</b>	<b>0</b>	0	0	escuro	A.A	5	0
<b>8</b>	<b>3</b>	1	0	escuro	A.A	5	34
<b>9</b>	<b>3</b>	0	0	254nm-15watts <sup>a</sup>	A.A	5	65
<b>10</b>	<b>3</b>	0	0	escuro	Argônio	5	27
<b>11</b>	<b>3</b>	0	0	escuro	Oxigênio	5	66

\*Solvente: diclorometano.

<sup>a</sup>Philips TUV15W/G15T8 Hg UV-C

Para entender os eventos ocorridos durante a aromatização da *N*-DHP **9**, foram realizados experimentos adicionais, os quais estão representados nas **reações 7–11**

da **Tabela 6**. Com uma reação processada na ausência de  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ , não foi possível detectar qualquer vestígio do produto desejado após o tempo de reação (**Tabela 6; reação 7**). Tal como descrito para **reação 8 (Tabela 6)**, a introdução de um equivalente de  $\text{H}_2\text{O}_2$  na condição representada para **reação 5**, ocasionou a diminuição do rendimento para 34%.

Como todas as reações até o momento haviam sido conduzidas no escuro, avaliou-se se o uso de luz UV poderia causar algum efeito benéfico no resultado da reação. Esta experiência (**Tabela 6; reação 9**) mostrou que a irradiação influenciou negativamente no rendimento da reação.

O fato da reação estudada ter ocorrido sem a adição de agente oxidante motivou a realização de dois experimentos adicionais. O primeiro baseou-se na utilização de atmosfera inerte (argônio) (**Tabela 6; reação 10**) e o segundo na utilização de atmosfera saturada com  $\text{O}_2$  (**Tabela 6; reação 11**). A reação conduzida sob atmosfera inerte apresentou um rendimento que foi substancialmente menor (27%) do que a obtida com a condição apresentada na **reação 5 (Tabela 6)**. Por outro lado, o uso da atmosfera saturada com  $\text{O}_2$  levou a uma diminuição menos notável no rendimento, comparando-se à condição inicial (**Tabela 6; reação 5**). Juntos, estes resultados indicam claramente que a presença de  $\text{O}_2$  foi crítica para o sucesso da reação. É importante mencionar que a utilização de uma atmosfera inerte não garante a ausência absoluta de oxigênio no meio, mas apenas que a quantidade de oxigênio foi reduzida. Por esta razão, pode-se especular que a reação aqui estudada pode ser dependente de oxigênio.

Logo, a melhor condição reacional encontrada para aromatização da di-hidropiridina *N*-substituída **9** consistiu no uso de 3 eq de  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ , a  $0^\circ\text{C}$ , na ausência de luz, sob ar atmosférico, com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como solvente por 5 horas (**Tabela 6; reação 5**). Esta condição foi então utilizada para avaliação da reprodutibilidade da aromatização oxidativa com as outras di-hidropiridinas *N*-substituídas **10–14 (Figura 2)** e para as 1,4-di-hidropiridinas **15 e 16 (Figura 2)**.

O  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  foi capaz de converter todas as di-hidropiridinas avaliadas em seus sais piridínio ou piridinas correspondentes. Os resultados mostrados na **Tabela 7** indicaram que as *N*-DHP que possuem grupos eletroatratores (**10 e 12**) foram convertidos nos seus respectivos sais de piridínio (**2 e 4**) em rendimentos mais baixos, em comparação com os outros compostos. Além disso, as piridinas **7 e 8** foram obtidas

com rendimentos que podem ser considerados modestos, tendo em conta que as 1,4-di-hidropiridinas são muito fáceis de oxidar. Isto pode ser explicado pelo fato de que as condições de reação aqui desenvolvidas foram ajustadas especificamente para a síntese de sais de piridínio a partir de di-hidropiridinas *N*-substituídas. No entanto, entende-se que pequenas alterações podem ser feitas, a fim de adaptar totalmente o presente método para a aromatização de 1,4-di-hidropiridinas.

**Tabela 7: Rendimentos dos sais de piridínio 1–6 e piridinas 7 e 8, sintetizados a partir das di-hidropiridinas 9-16, usando a condição otimizada na Tabela 6, reação 5.**

Di-hidropiridina	Produto (Sal de piridínio 1-6; Piridinas 7 e 8)	Rendimento
9	1	80%
10	2	40%
11	3	70%
12	4	44%
13	5	55%
14	6	60%
16	7	62%
15	8	64%

Ao comparar os resultados obtidos no presente trabalho com alguns artigos relacionados, Hartman, Phillips e Halczenko (1987) fizeram uso de ácidos de Lewis para a formação de íon imínio a partir de 4-aril-1,4-di-hidropiridinas, com o objetivo de promover reações de ciclização e cicloadição intramolecular. Os autores relataram que foram formadas piridinas como subproduto da reação conduzida na presença de  $\text{BF}_3$ . Além disso, Jain e Dhar (1990) relataram que foi possível converter 1,4-di-hidropiridinas em piridinas na presença do ácido de Lewis  $\text{SnCl}_4$ .

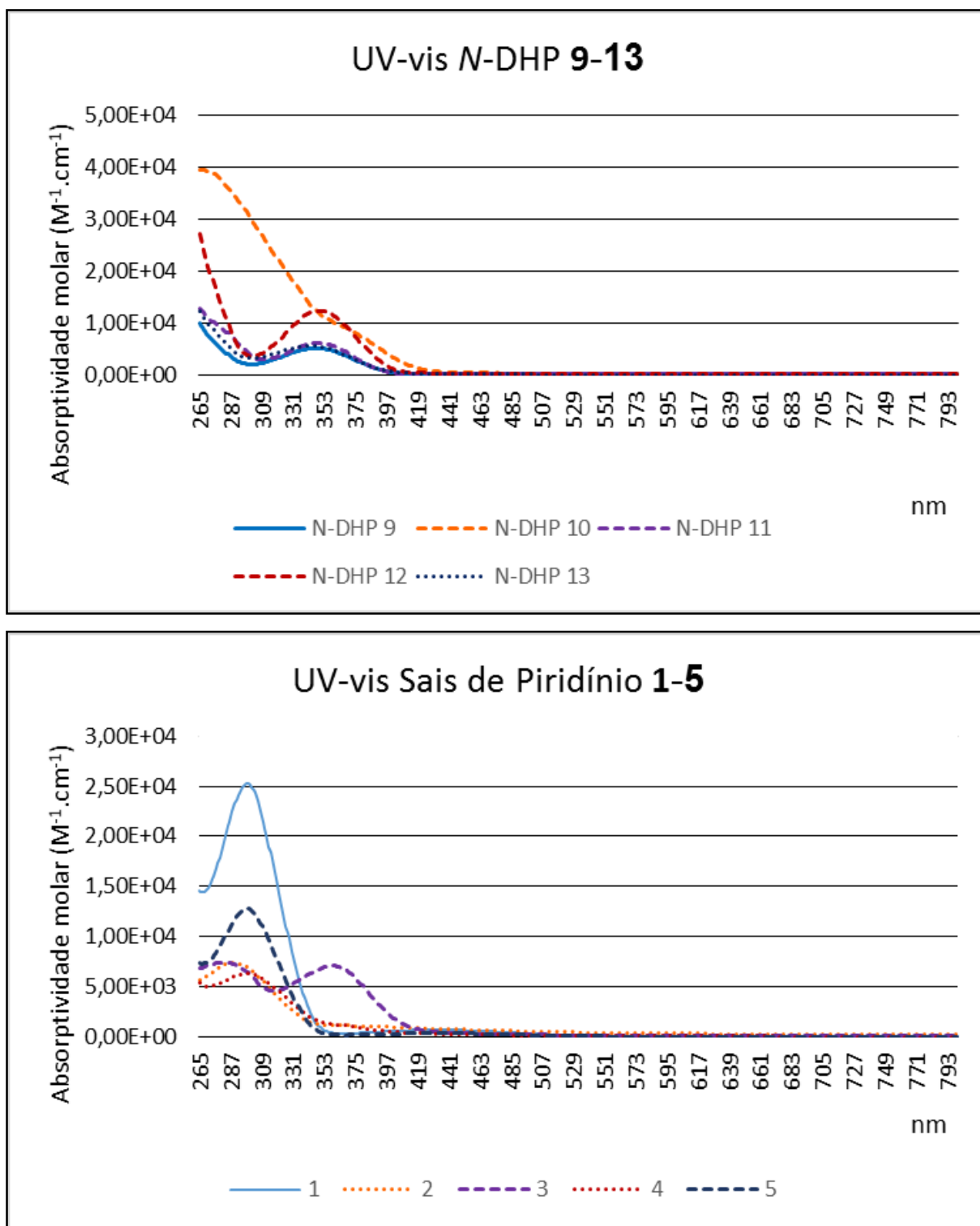
Com base nestes estudos e nos resultados aqui obtidos, é concebível que alguns exemplos de ácidos de Lewis podem realmente funcionar como promotores de aromatização de di-hidropiridinas. A aromatização pode ser explicada pela aceitação do íon hidreto do carbono 4 da di-hidropiridina pelo o ácido de Lewis. No entanto, não é claro porque a tensão de oxigênio influenciou os rendimentos destas reações, e

ainda menos porque o ácido de Brönsted-Lowry TFA forneceu também pequenas quantidades do produto desejado.

As caracterizações estruturais dos sais de piridínio e das piridinas obtidas foram realizadas através das análises de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , espectrometria de massas de alta resolução e infravermelho. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , todos os sais de piridínio apresentaram sinais indicando a aproximação das metilas  $\text{CH}_3$  e  $\text{OCH}_3$  e a perda do sinal próximo a 5 ppm, referente ao hidrogênio H4 do carbono C4 do anel DHP. Com relação aos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , o sinal do carbono C4, anteriormente assinalado na faixa de 38 ppm para as di-hidropiridinas, sofre um deslocamento para faixa de 155 ppm. Esses assinalamentos corroboraram com o trabalho de Katritzsky, Ostercamp e Yousaf (1986). Nos espectros de infravermelho foi possível verificar as bandas de absorção referentes as ligações  $\text{N}^+=\text{C}$  e  $\text{N}^+-\text{C}$ , as quais aparecem na faixa de  $3000\text{ cm}^{-1}$  e na faixa de  $2900\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente.

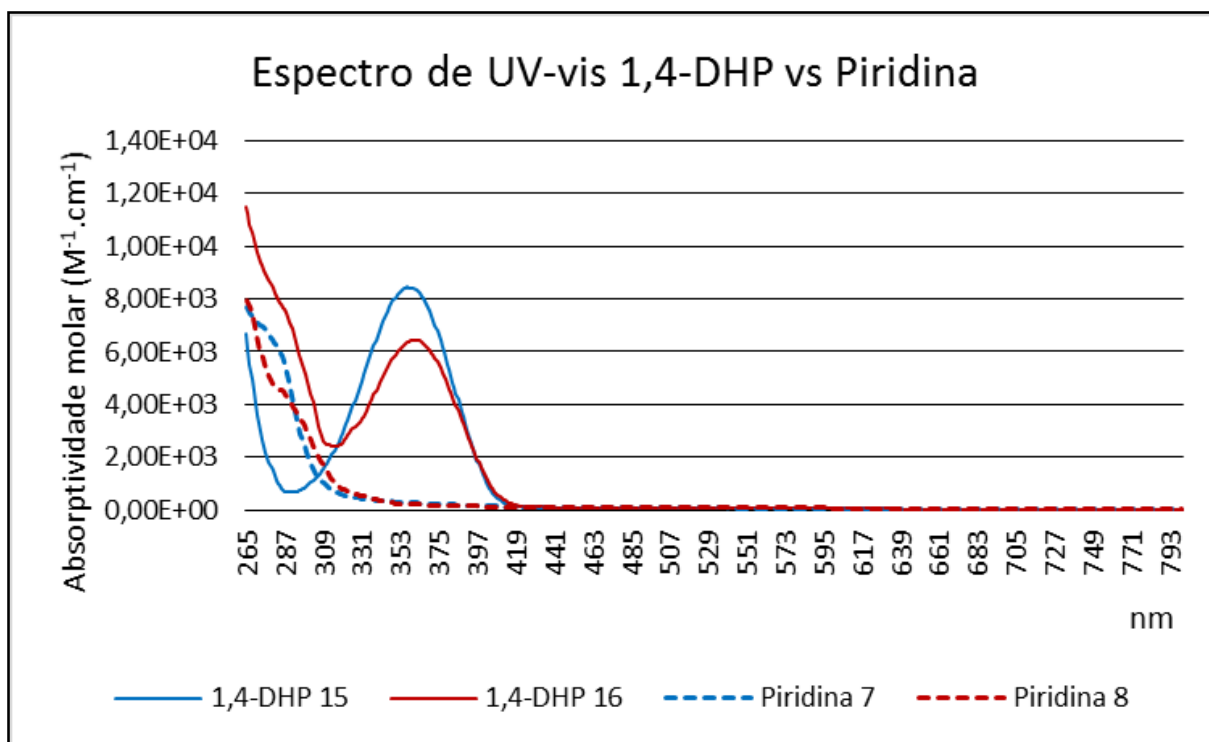
A avaliação das provas analíticas das piridinas mostrou que no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , as duas piridinas sintetizadas apresentaram sinais indicando a aproximação dos sinais das metilas  $\text{CH}_3$  e  $\text{OCH}_3$ , a ausência do sinal próximo a 5 ppm referente ao hidrogênio H4 do carbono C4 do anel DHP e a perda do sinal próximo a 6 ppm, referente ao H ligado ao nitrogênio. Com relação aos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , houve o deslocamento do sinal do carbono C4 da faixa de 38 ppm para 155 ppm, corroborando com os assinalamentos encontrados na literatura (DUCATTI, 2009). No espectro de infravermelho foi possível verificar que ambas as moléculas apresentam as bandas de absorção referente a ligação de nitrogênio terciário, as quais apresentaram-se no número de duas, em  $2900\text{ cm}^{-1}$  e  $2800\text{ cm}^{-1}$ .

Quanto aos espectros de absorção no UV-vis dos sais de piridínio **1–5**, os mesmos apresentaram um deslocamento batocrômico para a região do visível, acompanhado de um efeito hipocrômico, quando comparados aos espectros de suas *N*-DHPs precursoras **9–13 (Figura 32)**. Já as piridinas **7** e **8** apresentaram um deslocamento hipsocrômico para região do ultravioleta, acompanhado de um efeito hipocrômico, quando comparadas as suas 1,4-DHPs precursoras **15** e **16 (Figura 33)**.



**Figura 32: Espectros UV-vis Sais de piridínio<sup>a,b</sup> 1-5 e N-DHP<sup>c,d</sup> 9-13.**

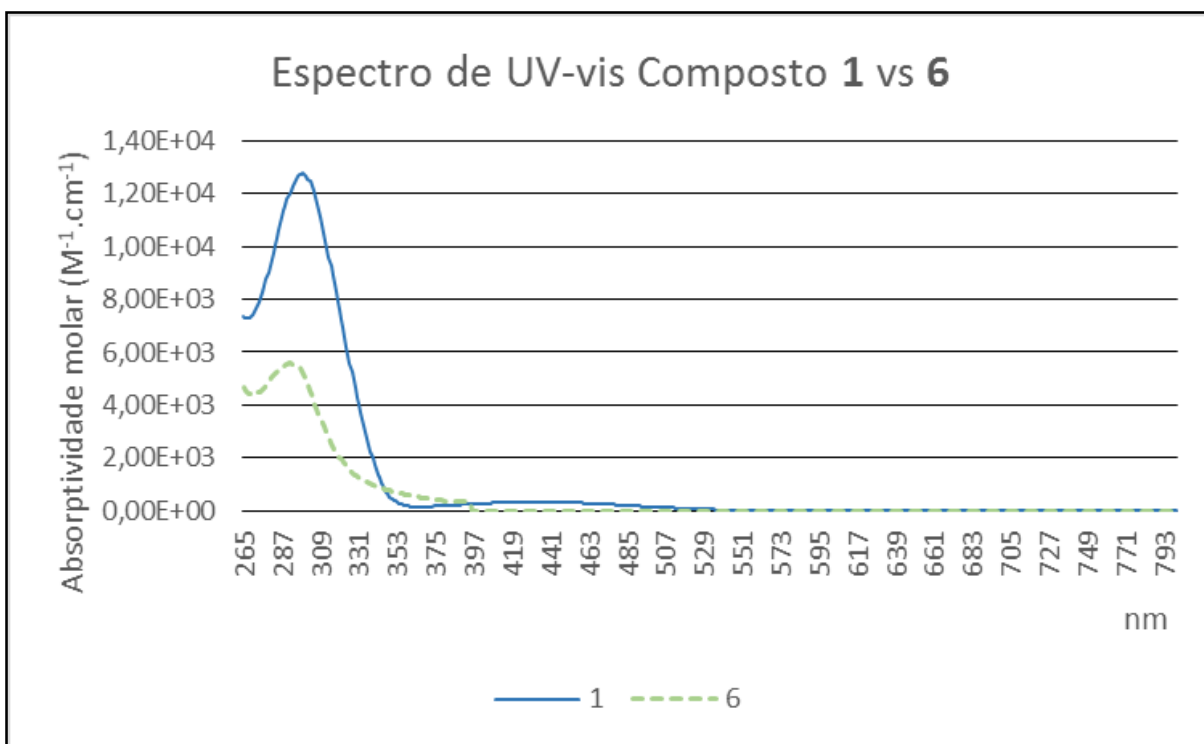
<sup>a</sup> Sais de piridínio 1, 3-5 concentrados em 200  $\mu mol/L$  em DMSO; <sup>b</sup> Sal de piridínio 2 concentrado em 50  $\mu mol/L$  em DMSO; <sup>c</sup> N-DHP 9, 11-13 concentrados em 200  $\mu mol/L$  em DMSO; <sup>d</sup> N-DHP 10 concentrado em 50  $\mu mol/L$  em DMSO.



**Figura 33: Espectro de UV-vis 1,4-DHPs<sup>a</sup> 15 e 16 v.s. Piridinas<sup>a</sup> 7 e 8.**

<sup>a</sup> 1,4-DHPs e piridinas concentrados em 200 µmol/L em DMSO.

A comparação do espectro de absorção no UV-vis do sal de piridínio **1** (*N*-fenil) com o espectro do sal de piridínio **6** (*N*-metil) (**Figura 33**), apresentou um resultado divergente ao da literatura. A literatura reporta que não há diferença entre os espectros de absorção UV-vis de sais de piridínio *N*-metil e *N*-fenil (KNYASHANSKII *et al.*, 1987). O resultado encontrado indicou que o sal de piridínio *N*-fenil apresentou uma pequena banda de absorção na região do visível (400–510 nm), a qual não se encontra no sal de piridínio *N*-metil.



**Figura 34: Espectro de UV-vis Composto<sup>a</sup> 1 v.s. 6.**

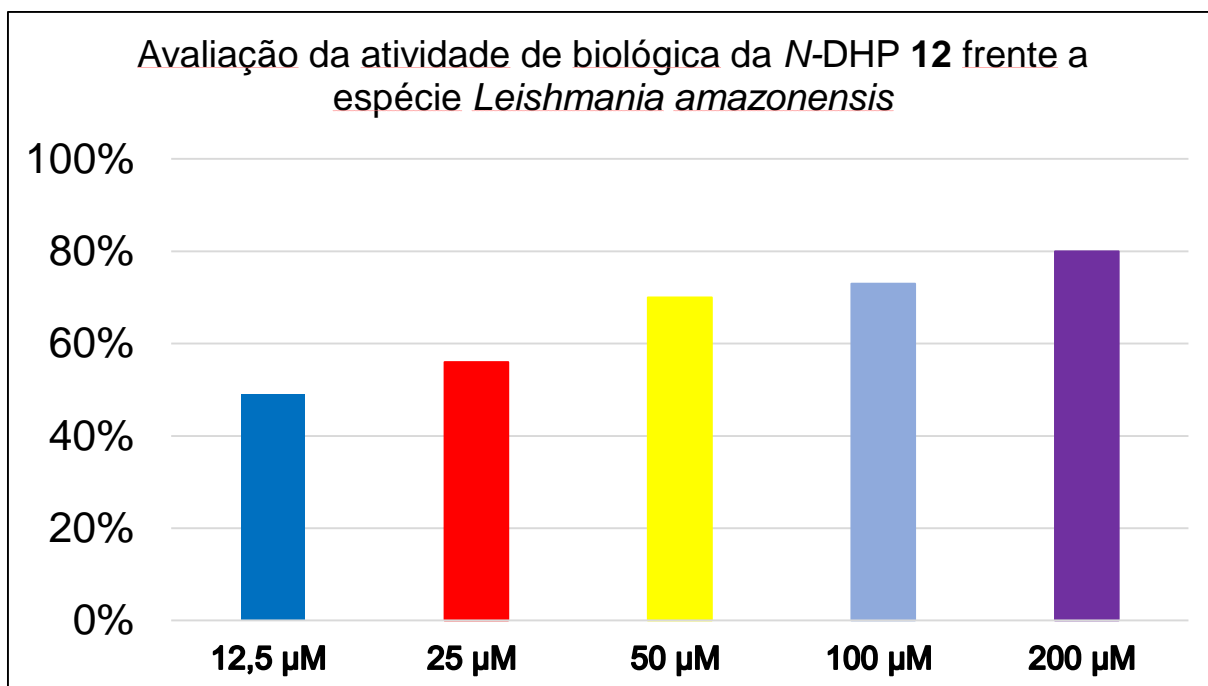
<sup>a</sup> Sais de piridínio **1** e **6** concentrados em 200  $\mu\text{mol/L}$  em DMSO.

O detalhamento referente a síntese, purificação e caracterização dos sais de piridínio **1-6** e as piridinas **7** e **8** encontram-se no anexo D.

#### 4.5 ATIVIDADE LEISHMANICIDA DAS *N*-DHPS **9**, **11** E **12**

Para as *N*-DHP **9**, **11** e **12** foram realizados testes preliminares referente as suas atividades leishmanicidas. Os testes foram realizados *in vitro* com duas espécies de *Leishmania* na sua forma promastigota: *Leishmania amazonensis* e *Leishmania braziliensis*. Ambas são agentes etiológicos da leishmaniose tegumentar americana (BRASIL, 2000a, 2000b). A avaliação foi realizada pelo método de viabilidade celular de *Leishmania* (MOSMANN, 1983; PALIT; ALI, 2008).

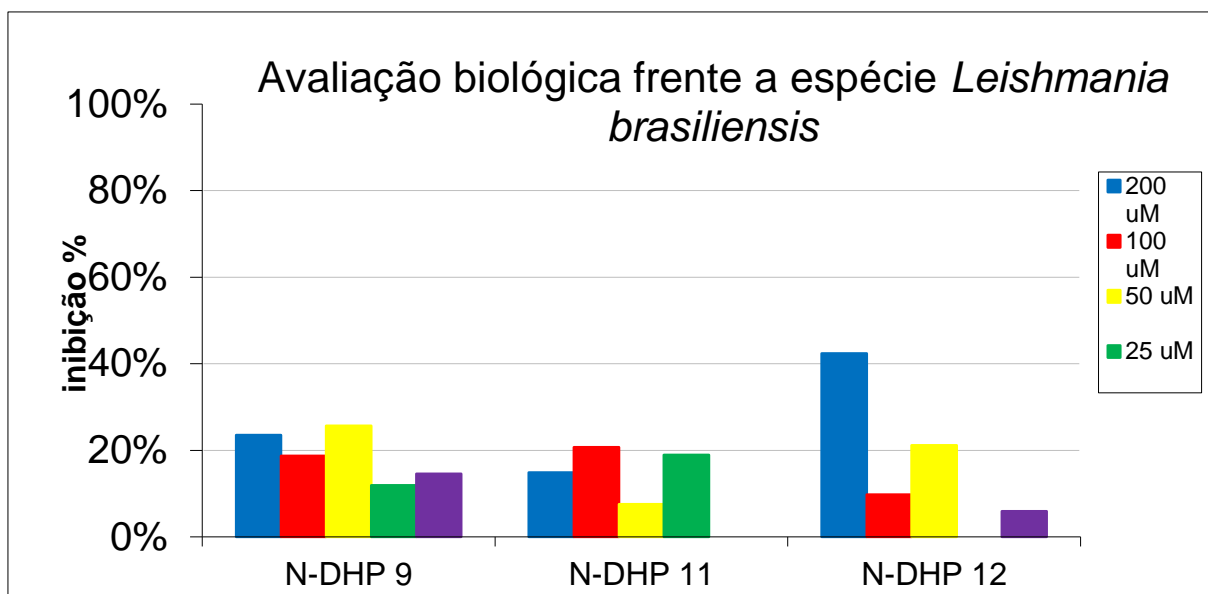
A avaliação da atividade biológica frente a *Leishmania amazonensis* mostrou que a *N*-DHP **12** inibiu a espécie em 80% na concentração de 200  $\mu\text{M}$  (**Gráfico 1**), enquanto que as *N*-DHPs **9** e **11** não apresentaram atividade leishmanicida.



**Gráfico 1:** Inibição promovida pela *N*-DHP **12** contra *Leishmania amazonensis* em diferentes concentrações.

A avaliação da atividade biológica frente a *Leishmania braziliensis* mostrou que a *N*-DHP **12** inibiu a espécie em 42% na concentração de 200 µM (**Gráfico 2**), enquanto que as *N*-DHPs **9** e **11** promoveram uma inibição de 8% a 26% dependendo da concentração administrada. As diferenças estruturais entre as *N*-DHPs **9**, **11** e **12** consistem nos diferentes substituintes ligado à posição *para* do grupo 4-*arila* do anel DHP (H, OH e Cl, respectivamente). Neste caso, o derivado clorado apresentou a maior atividade entre os compostos testados. A 1,4-DHP comercial, também clorada, Amlodipina (**24**) também apresentou atividade leishmanicida, de acordo com Palit e Ali (2008). Entretanto, no presente trabalho, pela primeira vez foi demonstrada a potencialidade das di-hidropiridinas *N*-substituídas como agentes leishmanicidas.





**Gráfico 2: Avaliação biológica das N-DHPs 9, 11 e 12 frente a espécie *Leishmania brasiliensis*.**

Vale ressaltar que até o momento a maioria dos estudos foram realizados com a espécie *Leishmania donovani* na forma promastigota, a qual é mais comum no continente africano, europeu e asiático (KAUR *et al.*, 2009; PALIT; ALI, 2008; PANDEY *et al.*, 2010). Apenas dois estudos feitos pelo Instituto Adolfo Lutz (REIMÃO; SCOTTI; TEMPONE, 2010; TEMPONE; TANIWAKI; REIMÃO, 2009) utilizaram as espécies *L. brasiliensis* e *L. amazonensis* frente a di-hidropiridinas comerciais.

As avaliações da atividade leishmanicida das outras di-hidropiridinas sintetizadas neste trabalho, bem como dos seus respectivos sais de piridínio e piridinas, estão sendo realizadas pelo Laboratório de pesquisa da Professora Dr<sup>a</sup> Vanete Thomaz Soccol, do Departamento de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia da Universidade Federal do Paraná.

## 5 CONCLUSÃO

No presente trabalho foram sintetizados e caracterizados 16 novos compostos, sendo seis di-hidropiridinas *N*-substituídas, duas 1,4-di-hidropiridinas, seis sais de piridínio e duas piridinas.

Na síntese das *N*-DHPs **9–13** através do método de pré-formação dos intermediários enamina e enona obteve-se bons rendimentos quando comparado com a RMC de Hantzsch.

A RMC de Hantzsch revelou-se como uma metodologia simples e eficaz para síntese das 1,4-di-hidropiridinas **15** e **16**, apresentando rendimentos semelhantes aos encontrados na literatura.

O estudo da aromatização oxidativa das di-hidropiridinas com  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  mostrou ser inovador e este reagente foi capaz de oxidar tanto *N*-DHPs quanto 1,4-DHPs. O método desenvolvido apresenta ampla aplicabilidade na síntese de sais de piridínio e piridinas. Maiores investigações são necessárias para determinar o mecanismo desta reação.

O domínio da síntese dos sais de piridínio permite o desenvolvimento de trabalhos que unam estes compostos com as porfirinas, as quais são estudadas pelo laboratório onde o presente trabalho foi desenvolvido. Desta forma, será possível a criação de híbridos sais de piridínio-porfirina, os quais podem ser testados para terapia fotodinâmica e inativação fotodinâmica, bem como para aplicação de painéis solares.

Com relação a avaliação leishmanicida, os resultados preliminares demonstraram que a *N*-DHP **12** apresenta grande potencial para o tratamento da Leishmaniose tegumentar americana, sendo necessário investigar a atividade leishmanicida das outras moléculas sintetizadas neste trabalho.

## 6 REFÊRENCIAS

ABEL, T. *et al.* Chemosensitisation of spontaneous multidrug resistance by a 1,4-dihydropyridine analogue and verapamil in human glioma cell lines overexpressing MRP or MDR1. **British journal of cancer**, v. 72, n. 2, p. 418–423, 1995.

ANASTAS, P.; KIRCHHOFF, M. Origins, current status, and future challenges of green chemistry. **Accounts of chemical research**, v. 35, n. 9, p. 686–694, 2002.

ANTONIOLETTI, R.; BOVICELLI, P.; MALANCONA, S. A. new route to 2-alkenyl-1,3-dicarbonyl compounds, intermediates in the synthesis of dihydrofurans. **Tetrahedron**, v. 58, n. 3, p. 589–596, 2002.

ARHANCET, G. B. *et al.* Discovery of novel cyanodihydropyridines as potent mineralocorticoid receptor antagonists. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 16, p. 5970–5978, 2010.

BAGLEY, M. C.; DALE, J. W.; BOWER, J. A New Modification of the Bohlmann-Rahtz Pyridine Synthesis. **Synlett**, v. 2001, n. 7, p. 1149–1151, 2001.

BAGLEY, M. C.; LUBINU, M. C. Microwave-Assisted Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines using Manganese Dioxide. **Synthesis**, v. 2006, n. 8, p. 1283–1288, 2006.

BAGLEY, M. C.; LUNN, R.; XIONG, X. A new one-step synthesis of pyridines under microwave-assisted conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 46, p. 8331–8334, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de controle da Leishmaniose tegumentar americana**. Brasília, D.F., 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana**. Brasília, D.F., 2000.

CHAUBEY, A.; PANDEYA, S. N. Pyridine" A Versatile Nucleuse in Pharmaceutical Field. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 4, n. 4, p. 5–8, 2011.

CHEKAVICHUS, B. *et al.* N-aryl-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydropyridines and N-aryl-2-chloromethylene-1,2,3,4-tetrahydropyridines — successive intermediates in the Hantzsch synthesis of 1,4-dihydropyridines. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 33, n. 2, p. 799-804, 1997.

CHEN, T. *et al.* A convergent construction of 1 , 4-dihydropyridine scaffold containing indole fragment. **Tetrahedron**, v. 67, n. 30, p. 5469–5476, 2011.

CHEN, X. *et al.* Synthesis of New 1, 4-Dihydropyridines by Addition-Rearrangement Process with Imine Derivatives and  $\beta$ -Ketoester as Starting Materials in Solvent-Free Conditions. **Letters in Organic Chemistry**, v. 6, n. 3, p. 213 – 218, 2009.

CHENG, Z.-G. *et al.* Synthesis and Characterization of Impurities of Barnidipine Hydrochloride, an Antihypertensive Drug Substance. **Molecules**, v. 19, n. 1, p. 1344–1352, 2014.

DAMIANO, T.; MORTON, D.; NELSON, A. Photochemical transformations of pyridinium salts: mechanistic studies and applications in synthesis. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 5, n. 17, p. 2735–52, 7 set. 2007.

DEHGHANPOUR, S.; HERAVI, M. M.; DERIKVAND, F. N,N'-ethylene-bis(benzoylacetoneiminato) copper (II), Cu(C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), a new reagent for aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines. **Molecules**, v. 12, n. 3, p. 433–438, 2007.

DONDONI, A. *et al.* Dihydropyridine C-glycoconjugates by Hantzsch cyclocondensation. Synthesis of a C(6)-glycosylated nifedipine analogue. **Helvetica Chimica Acta**, v. 85, n. 10, p. 3331–3348, 2002.

DONDONI, A. *et al.* Model studies toward the synthesis of dihydropyrimidinyl and pyridyl -amino acids via three-component Biginelli and Hantzsch cyclocondensations. **Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 9, p. 6172–6183, 2003.

DONDONI, A.; MASSI, A.; MINGHINI, E. Two- and Three-Component Hantzsch Reaction Using C-Glycosylated Reagents. Approach to the Asymmetric Synthesis of 1,4-Dihydropyridines. **Synlett**, v. 2002, n.1, p. 89-92, 2002.

DRÄGER, G. *et al.* A new reagent and its polymer-supported variant for the amidination of amines. **Tetrahedron letters**, v. 43, n. 8, p. 1401–1403, 2002.

DUCATTI, D. R. B. **Hidólise ácida de Galactanas para Produção de Oligossacarídeos e C-glicosídeos: semi-síntese de N-aquil e C-Di-hidropiridina Glicosídeos**. Paraná, 192 p. Tese (Doutorado em Ciências Bioquímicas)-Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009.

DUCATTI, D. R. B. *et al.* Dihydropyridine C-glycoconjugates by organocatalytic Hantzsch cyclocondensation. Stereoselective synthesis of alpha-threofuranose C-nucleoside enantiomers. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 7, n. 9, p. 1980–1986, 2009.

EDRAKI, N. *et al.* Dihydropyridines: evaluation of their current and future pharmacological applications. **Drug discovery today**, v. 14, n. 21/22, p. 1058–1066, 2009.

EISNER, U.; KUTHAN, J. The Chemistry of Dihydropyridines. **Chemical Reviews**, v. 72, n. 1-42, 1972.

EPIFANO, F.; GENOVESE, S.; CURINI, M. Ytterbium triflate catalyzed synthesis of  $\beta$ -enaminones. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 9, p. 2717–2720, 2007.

EYNDE, J. VANDEN; D'ORAZIO, R.; HAVERBEKE, Y. VAN. Potassium Permanganate, a Versatile Reagent for the Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines. **Tetrahedron**, v. 50, n. 8, p. 2479–2484, 1994.

EYNDE, J. J. VANDEN; MAYENCE, A.; MAQUESTIAU, A. Novel Application of the Oxidizing Properties of Pyridinium Chlorochromate: Aromatization of Hantzsch. **Tetrahedron**, v. 48, n. 3, p. 463–468, 1992.

EYNDE, J. JACQUES VANDEN *et al.* Old Reagents , New Results : Aromatization of Hantzsch 1 , 4-Dihydropyridines with Manganese Dioxide and. **Tetrahedron**, v. 51, n. 23, p. 6511–6516, 1995.

FELICIANO, A. S. *et al.* Synthesis and pharmacological activities of some pyrido[2,M]oxazines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 3, p. 527–535, 1992.

FILIPAN-LITVIĆ, M.; LITVIĆ, M.; VINKOVIĆ, V. A highly efficient biomimetic aromatization of Hantzsch-1,4-dihydropyridines with t-butylhydroperoxide, catalysed by iron(III) phthalocyanine chloride. **Bioorganic Medicinal Chemistry**, v. 16, p. 9276–9282, 2008.

FORTAGE, J. *et al.* Designing multifunctional expanded pyridiniums: Properties of branched and fused head-to-tail bipyridiniums. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 46, p. 16700–16713, 24 nov. 2010.

FORTAGE, J. *et al.* Tictoid expanded pyridiniums: Assessing structural, electrochemical, electronic, and photophysical features. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 116, n. 30, p. 7880–7891, 2 ago. 2012.

GOBA, I. *et al.* Synthesis , spectroscopic and conformational analysis of 1 , 4-dihydroisonicotinic acid derivatives. **Journal of Molecular Structure**, v. 1074, n. 2, p. 549–558, 2014.

GOLDMANN, S. *et al.* Synthesis, Pharmacological Effects, and Conformation of 4,4-Disubstituted 1,4-Dihydropyridines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 33, n. 5, p. 1413–1418, 1990.

GUZMAN, A. *et al.* Vilsmeier-Haack Reaction with Glutarimides. Synthesis of 2,6-Dichloro-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbox-aldehydes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 22, p. 5793–5797, 1990.

HANTZSCH, A. R. Ueber die synthese pyridinartiger verbindungen aus acetessigather und aldehydammoniak. **Justus Liebigs Ann. Chem**, v. 215, p. 1–82, 1882.

HENRY, G. D. De novo synthesis of substituted pyridines. **Tetrahedron**, v. 60, n. 29, p. 6043–6061, jul. 2004.

HERAVI, M. M. *et al.* Catalytic aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by ferric perchlorate in acetic acid. **Tetrahedron Lett.**, v. 46, n. 16, p. 2775–2777, 2005.

HILL, M. D. Recent strategies for the synthesis of pyridine derivatives. **Chemistry - A European Journal**, v. 16, n. 40, p. 52-62, 2013.

HOLLINS, C. **The Synthesis of Nitrogen Ring Compounds**. Nova Iorque: Wiley, 1 ed., v. 1, p. 197, 1924.

INDULKAR, U. U. *et al.* Ecofriendly and facile Nano ZnO catalyzed solvent-free enamination of 1,3-dicarbonyls. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 30, p. 3857–3860, 2012.

JI, B.-S.; HE, L.; LIU, G.-Q. Reversal of p -glycoprotein-mediated multidrug resistance by CJX1 , an amlodipine derivative , in doxorubicin-resistant human myelogenous leukemia ( K562 / DOX ) cells. **Life Sciences**, v. 77, n. 2, p. 2221–2232, 2005.

JIA, X. *et al.* Catalytic aromatization of 1,4-dihydropyridines by radical cation salt prompted aerobic oxidation. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 1, p. 264–266, jan. 2014.

KATRITZKY, A. R.; POZHARSKII, A. F. **Handbook of Heterocyclic Chemistry**. Oxford: Elsevier Science, 2 ed, p.741, 2000.

KAUR, J. *et al.* Leishmania donovani: A glycosyl dihydropyridine analogue induces apoptosis like cell death via targeting pteridine reductase 1 in promastigotes. **Experimental Parasitology**, v. 123, n. 3, p. 258–264, 2009.

KHARLANOV, V. A. *et al.* Photophysics of a phenyl-pyridinium cation with hindered rotation. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 131, n. 1, p. 17–21, 2000.

KHEDKAR, S. A.; AUTI, P. B. 1 , 4-Dihydropyridines : A Class of Pharmacologically Important Molecules. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 14, n. 5, p. 282–290, 2014.

KNYASHANSKII, M. I. *et al.* Pyridinium salts: luminescent spectroscopy and photochemistry. **Heterocycles**, v. 26, n. 11, p. 2963–2982, 1987.

KNYAZHANSKY, M. I. *et al.* Light-induced adiabatic structural relaxation and electronic energy deactivation in Pyridinium bications. **Journal of Photochemistry and photobiology A: Chemistry**, v. 132, n. 1, p. 59–66, 2000.

KNYAZHANSKY, M. I.; KHARLANOV, V. A.; TYMIANSKY, Y. R. Adiabatic structural relaxation in heterocyclic nitrogen-containing cations The structure , absorption and fluorescence of the 2 , 4 , 6-triarylsubstituted pyridinium cations. **Journal of Photochemistry and photobiology A: chemistry**, v. 118, n. 3, p. 151–156, 1998.

KOOP, B.; STRAUB, A.; SCHA, H. J. Stereoselective oxidation of 4-aryl-1 , 4-dihydropyridines to axially chiral 4-arylpyridines with 2 , 2 , 6 , 6-tetramethyl-1-

oxopiperidinium tetrafluoroborate ( TEMPO + BF<sub>4</sub><sup>-</sup> ). **Tetrahedron: asymmetry**, v. 12, n.3, p. 341–345, 2001.

KORBITZ, H. T. ;; GARNER, C. **The Synthesis of New Pyrylium and Pyridinium Salts**. Texas, 77 p. Tese (Doutorado em Química) - Faculdade de Baylor, Texas, 2012.

KUMAR, A.; MAURYA, R. A. Synthesis of polyhydroquinoline derivatives through unsymmetric Hantzsch reaction using organocatalysts. **Tetrahedron**, v. 63, n. 9, p. 1946–1952, 2007.

KUMAR, S. *et al.* An efficient, catalyst- and solvent-free, four-component, and one-pot synthesis of polyhydroquinolines on grinding. **Tetrahedron**, v. 64, n. 3, p. 536–542, jan. 2008.

LENARDÃO, E. J.; DABDOUB, M. J.; BATISTA, C. F. “Green Chemistry” - Os 12 Princípios da Química Verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, v. 26, n. 1, p. 123–129, 2003.

LI, J. J. **Name Reaction in Heterocyclic Chemistry**. Nova Iorque: Wiley, 3 ed, p. 584, 2005.

LITVIC, M. *et al.* Remarkably fast and selective aromatization of Hantzsch esters with MoOCl<sub>4</sub> and MoCl<sub>5</sub>: A chemical model for possible biologically relevant properties of molybdenum-containing enzymes. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 11, p. 3676–3681, 2012.

LIU, J. *et al.* Ni ( OAc )<sub>2</sub>: a highly efficient catalyst for the synthesis of enamino and enamino ester derivatives under solvent-free conditions. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 24, n. October 2009, p. 685–691, 2010.

LO, S. M. **Síntese de Porfirinas e Glicoporfirinas: utilização do dióxido de selênio (SeO<sub>2</sub>) como agente oxidante**. Paraná, 97 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêutica) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.

LÓPEZ-ALARCÓN, C. *et al.* Reactivity of 1,4-dihydropyridines toward SIN-1-derived peroxynitrite. **Pharmaceutical Research**, v. 21, n. 10, p. 1750–1757, 2004.

LOU, B.-H. *et al.* An efficient transition-metal-chloride/sodium-nitrite/TEMPO catalytic system for aerobic oxidative aromatisation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines. **Journal of Chemical Research**, v. 37, n. 7, p. 409–412, 2013.

LUSIS, V. K. *et al.* New derivatives of 4-aryl-2,6-dimethyl-3,5-diacetyl-1,4 and 1,2-dihydropyridines. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 19, n. 4, p. 415–419, 1983.

MAEZAKI, H.; SUZUKI, N. **Pyridyl acetic acid compounds**, US Pat. 200.900.884, 2 abr. 2009. 10p.

MARTINEZ, J. J. *et al.* Dehydration of xylose to furfural and its valorization via different multicomponent reactions using sulfonated silica with magnetic properties as recyclable catalyst. **Catalysis Letters**, v. 144, n. 7, p. 1322–1331, 2014.

MATTOS, M. C. DE; MARZORATI, L. Aspectos Mecanísticos da Adição de Michael. **Química Nova**, v. 22, n. 3, p. 710–714, 1999.

MEYER, H. *et al.* **Pharmaceutical compositions containing unsymmetrical esters of 1,4-dihydropyridine 3,5-dicarboxylic acid**, US Pat 3.932.645, 13 jan. 1976. 7p.

MIAO, C.-B. *et al.* A mild and convenient one-pot synthesis of 4-aryl-N-OH-Hantzsch esters. **Heterocycles**, v. 87, n. 4, p. 853–860, 2013.

MISHRA, S.; GHOSH, R. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Mediated, One-Pot, Multicomponent Synthesis of Medicinally Potent Pyridine and Chromeno[2,3-b]pyridine Scaffolds. **Synthetic Communications**, v. 42, n. 15, p. 2229–2244, 2012.

MISRA, S. *et al.* Role of Ca<sup>2+</sup> ion on Leishmania-macrophage attachment. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 102, n. 1, p. 8–13, 1991.

MIT'KIN, O. D.; YUROVSKAYA, M. A. Quaternization of electron-deficient pyridines containing two electron-withdrawing substituents. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 36, n. 1, p. 47–48, 2000.

MITHLESH *et al.* Rapid synthesis and biological evaluation of 1,4-dihydropyridine derivatives containing a benzothiazolyl moiety. **Central European Journal of Chemistry**, v. 8, n. 1, p. 163–173, 29 maio 2010.

MITKIN, O. D.; KOMBAROV, R. V.; YUROVSKAYA, M. A. Indoles from 3-nitropyridinium salts: an extension of the transformation method on 5-substituted indoles. **Tetrahedron**, v. 57, n. 9, p. 1827–1831, 2001.

MUTSENIETSE, D. K.; LUSIS, V. K.; DUBUR, G. Y. Synthesis and properties of ethyl esters of some 1,2-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acids. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 18, n. 9, p. 942–945, 1982.

NELSON, D. L. O.; COX, M. M. **Lehninger Principles Of Biochemistry**. Nova Iorque: W.H. Freeman and Company, 3 ed. p. 1304, 2000.

NIKNAM, K. *et al.* Aromatization of 1,4-dihydropyridines in the presence of methanesulfonic acid/NaNO<sub>2</sub>/Wet SiO<sub>2</sub> under both heterogeneous and solvent free conditions. **J. Heterocycl. Chem.**, v. 43, n. 1, p. 199–202, 2006.

O'CALLAGHAN, C. N. Synthesis of Dialkyl 2-(2-Hydroxyphenyl)-4,6-dimethyl-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates and Alkyl 2,4-Dimethyl-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[4,3-b]-pyridine-3-carboxylates. **Synthesis**, v. 1987, n. 5, p. 499 – 503, 1987.



OGLE, Y. V. *et al.* Electrolytic oxidation of 2,6-dimethyl-3,5-bis(ethoxycarbonyl)-1,2-dihydropyridines in acetonitrile on platinum electrodes. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 20, n. 5, p. 522–529, 1984.

PALIT, P.; ALI, N. Oral therapy with amlodipine and lacidipine, 1,4-dihydropyridine derivatives showing activity against experimental visceral leishmaniasis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 52, n. 1, p. 374–377, 2008.

PANCHGALLE, S. P. *et al.* The oxidation of 4-alkyl and 4-aryl-1,4-dihydropyridines to pyridines with hydrogen peroxide in an ionic liquid. **Journal of Chemical Research**, v. 2004, n. 8, p. 550–551, 2004.

PANDEY, V. P. *et al.* Synthesis and molecular docking studies of 1-phenyl-4-glycosyl-dihydropyridines as potent antileishmanial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 6, p. 2381–2388, 2010.

PAUL, S. *et al.* Oxidative Aromatization of Hantzsch 1, 4-Dihydropyridines by SiO<sub>2</sub> / P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> -SeO<sub>2</sub> under Mild and Heterogeneous Conditions. **Bull. Korean Chem. Soc.**, v. 28, n. 2, p. 336–338, 2007.

PFISTER, J. R. Rapid, High-Yield Oxidation of Hantzsch-Type 1,4-Dihydropyridines with Ceric Ammonium Nitrate. **Synthesis**, v. 1990, n. 8, p. 689–690, 1990.

POZHARSKII, A. F.; SIMONOV, A. M.; DORON'KIN, V. N. Advances in the Study of the Chichibabin Reaction. **Russian Chemical Reviews**, v. 47, n. 11, p. 1042–1060, 2007.

PRASANTHI, G.; PRASAD, K. V. S. R. G.; BHARATHI, K. Design, synthesis and evaluation of dialkyl 4-(benzo[d][1,3] dioxol-6-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-1-substituted pyridine-3, 5-dicarboxylates as potential anticonvulsants and their molecular properties prediction. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 66, n. 5, p. 516–525, 2013.

PRASANTHI, G.; PRASAD, K. V. S. R. G.; BHARATHI, K. Synthesis , anticonvulsant activity and molecular properties prediction of dialky 1 -(di(ethoxycarbonyl)methyl)-2,6-dimethyl-4-substituted-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 73, n. 2, p. 97–104, 2014.

RECHSTEINER, B.; TEXIER-BOULLET, F.; HAMELIN, J. Synthesis in Dry Media Coupled with Microwave Irradiation : Application to the Preparation of. **Tetrahedron Letters**, v. 34, n. 32, p. 5071–5074, 1993.

REIMÃO, J. Q.; SCOTTI, M. T.; TEMPONE, A. G. Anti-leishmanial and anti-trypanosomal activities of 1,4-dihydropyridines: In vitro evaluation and structure-activity relationship study. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 22, p. 8044–8053, 2010.

RUEPING, M.; DUFOUR, J.; SCHOEPKE, F. R. Advances in catalytic metal-free reductions: from bio-inspired concepts to applications in the organocatalytic synthesis

of pharmaceuticals and natural products. **Green Chemistry**, v. 13, n. 5, p. 1084–1105, 2011.

SAGITULLINA, G. P. *et al.* Nitropyridines. 1 Hantzsch synthesis of nitropyridines and their quaternary salts. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 38, n. 11, p. 1336–1341, 2002.

SAINI, A.; KUMAR, S.; SANDHU, J. S. Hantzsch reaction: Recent advances in Hantzsch 1, 4-dihydropyridines. **Journal of Scientific & Industrial Research**, v. 67, n. 2, p. 95–111, 2008.

SHAIKH, A. C.; CHEN, C. Facile and efficient aromatization of 1,4-dihydropyridines with  $M(NO_3)_2 \cdot xH_2O$ , TNCB, TBAP and HMTAI and preparation of deuterium labeled dehydronifedipine from nifedipine- $d_3$ . **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 12, p. 3664–3668, 2010.

SLOBBE, P.; RUIJTER, E.; ORRU, R. V. A. Recent applications of multicomponent reactions in medical chemistry. **Medicinal Chemistry Communication**, v. 3, n. 10, p. 1189–1218, 2012.

SLOMP, A. M. **Síntese E Avaliação Das Propriedades Fotodinâmicas De Meso - Tetraarilporfirinas Em Queratinócitos Humanos De Meso - Tetraarilporfirinas Em Queratinócitos Humanos**. Paraná, 97 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2012.

SONG, L.; DUESLER, E. N.; MARIANO, P. S. Stereoselective synthesis of polyhydroxylated indolizidines based on pyridinium salt photochemistry and ring rearrangement metathesis. **The Journal of organic chemistry**, v. 69, n. 21, p. 7284–93, 15 out. 2004.

STEWART, B. W.; WILD, C. P. Word Cancer Reported 2014. **International Agency for Research on Cancer - World Health Organization**, p. 630, 2014.

STOUT, D. M.; MEYERS, A. I. Recent Advances in the Chemistry of Dihydropyridines. **Chemical reviews**, v. 82, n. 2, p. 223–243, 1982.

TASAKI, Y. *et al.* Reversal by a Dihydropyridine Derivative of Non-P-glycoprotein-mediated Multidrug Resistance in Etoposide-resistant Human Prostatic Cancer Cell Line. **The Journal of Urology**, v. 154, n. 3, p. 1210–1216, 1995.

TEMPONE, A. G.; TANIWAKI, N. N.; REIMÃO, J. Q. Antileishmanial activity and ultrastructural alterations of *Leishmania (L.) chagasi* treated with the calcium channel blocker nimodipine. **Parasitology Research**, v. 105, n. 2, p. 499–505, 2009.

TSURUO, T. *et al.* Overcoming of Vincristine Resistance in P388 Leukemia in Vivo and in Vitro through Enhanced Cytotoxicity of Vincristine and Vinblastine by Verapamil. **Cancer Research**, v. 41, n. May, p. 1967–1972, 1981.

TSURUO, T. *et al.* Circumvention of Vincristine and Adriamycin Resistance in Vitro and in Vivo by Calcium Influx Blockers. **Cancer Research**, v. 43, n. June, p. 2905–2910, 1983.

WANG, L.-M. *et al.* Facile Yb(OTf)<sub>3</sub> promoted one-pot synthesis of polyhydroquinoline derivatives through Hantzsch reaction. **Tetrahedron**, v. 61, n. 6, p. 1539–1543, fev. 2005.

XIAO-QING ZHU *et al.* A classical but new kinetic equation for hydride transfer reactions. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 11, n. 10, p. 6071–6089, 2013.

XIONG, X.; BAGLEY, M. C.; CHAPANERI, K. A new mild method for the one-pot synthesis of pyridines. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 32, p. 6121–6124, 2004.

YUROVSKAYA, M. A. *et al.* The synthesis of indoles from pyridinium salts. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 25, n. 12, p. 805–810, 1989.

ZANDERSONS, A. Z. *et al.* Synthesis of N-unsubstituted and N-methyl derivatives of 4-aryl-2,6-dimethyl-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitriles. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 23, n. 1, p. 66–70, 1987.

ZARRIN, A.; MEHDIPOUR, A. R. Dihydropyridines and Multidrug Resistance: Previous Attempts, Present State, and Future Trends. **Chemical biology and Drug Design**, v. 76, n. 2, p. 369–381, 2010.

ZEYNIZADEH, B.; DILMAGHANI, K. A.; ROOZIJOY, A. Oxidative-Aromatization of Hantzsch Ester 1,4-Dihydropyridines by KBrO<sub>3</sub>/SnCl<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O Under Mild Condition. **Synthetic Communications**, v. 35, n. 4, p. 557–562, 2005.

ZHU, X.; ZHAO, B.; CHENG, J. Mechanisms of the Oxidations of NAD (P) H Model Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by Nitric Oxide and Its Donor N-Methyl-N-nitrosotoluene-p-sulfonamide. **Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 2, p. 8158–8163, 2000.

ZOLFIGOL, M. A. *et al.* An Efficient Method for the Oxidation of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines to their Corresponding Pyridine Derivatives Under Mild and Heterogeneous Conditions. **Synthetic Communications**, v. 30, n. 3, p. 551–558, 2000.

ZOLFIGOL *et al.* An efficient method for the oxidation of 1,4-dihydropyridines under mild and heterogeneous conditions via in situ generation of NOCl. **Journal of Chemical Research - Part S**, v. 1, n.1, p. 18–20, 2003.

ZOU, J.; MARIANO, P. S. The synthetic potential of pyridinium salt photochemistry. **Photochemical & photobiological sciences**, v. 7, n. 4, p. 393–404, abr. 2008.

WU, B.-L.; CHEN, Z.-B. Diatomite-supported peracetic acid oxidation of 1,4-dihydropyridines. **Organic Preparations and Procedures International: The New Journal for Organic Synthesis**, v. 37, n. 1, p. 80–83, 2005.

# **ANEXO**

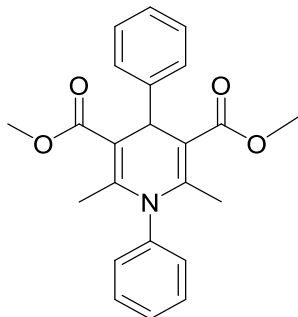
## Sumário Anexo

	Página
Anexo A: Síntese, purificação e caracterização das <i>N</i> -DHPs <b>9-13</b>	95
Composto <b>9</b>	95
Procedimento de síntese	95
Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>9</b>	96
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>9</b>	96
Espectro de massa do composto <b>9</b>	97
Espectro de infravermelho do composto <b>9</b>	97
Composto <b>10</b>	98
Procedimento de síntese	98
Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10</b>	99
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10</b>	99
Espectro de massa do composto <b>10</b>	100
Espectro de infravermelho do composto <b>10</b>	100
Composto <b>11</b>	101
Procedimento de síntese	101
Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>11</b>	102
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>11</b>	102
Espectro de massa do composto <b>11</b>	103
Espectro de infravermelho do composto <b>11</b>	103
Composto <b>12</b>	104
Procedimento de síntese	104
Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>12</b>	105
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>12</b>	105
Espectro de massa do composto <b>12</b>	106
Espectro de infravermelho do composto <b>12</b>	106
Composto <b>13</b>	107
Procedimento de síntese	107
Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>13</b>	108
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>13</b>	108
Espectro de massa do composto <b>13</b>	109
Espectro de infravermelho do composto <b>13</b>	109
Anexo B: Síntese, purificação e caracterização das 1,4-DHPs <b>15 e 16</b>	110
Composto <b>15</b>	110
Procedimento de síntese	110
Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>15</b>	111
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>15</b>	111
Espectro de massa do composto <b>15</b>	112
Espectro de infravermelho do composto <b>15</b>	112
Composto <b>16</b>	113
Procedimento de síntese	113
Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>16</b>	114
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>16</b>	114
Espectro de massa do composto <b>16</b>	115
Espectro de infravermelho do composto <b>16</b>	115
Anexo C: Síntese, purificação e caracterização da <i>N</i> -metil-DHP <b>14</b>	116
Composto <b>14</b>	116
Procedimento de síntese	116
Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>14</b>	117
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>14</b>	117
Espectro de massa do composto <b>14</b>	118
Espectro de infravermelho do composto <b>14</b>	118

		Página
Anexo D: Síntese, purificação e caracterização dos sais de piridínio <b>1-6</b> e piridinas <b>7</b> e <b>8</b>		119
<b>Composto 1</b>	Procedimento de síntese	119
	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>1</b>	120
	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>1</b>	120
	Espectro de massa do composto <b>1</b>	121
	Espectro de infravermelho do composto <b>1</b>	121
<b>Composto 2</b>	Procedimento de síntese	122
	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2</b>	123
	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2</b>	123
	Espectro de massa do composto <b>2</b>	124
	Espectro de infravermelho do composto <b>2</b>	124
<b>Composto 3</b>	Procedimento de síntese	125
	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3</b>	126
	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3</b>	126
	Espectro de massa do composto <b>3</b>	127
	Espectro de infravermelho do composto <b>3</b>	127
<b>Composto 4</b>	Procedimento de síntese	128
	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>4</b>	129
	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>4</b>	129
	Espectro de massa do composta <b>4</b>	130
	Espectro de infravermelho do composto <b>4</b>	130
<b>Composto 5</b>	Procedimento de síntese	131
	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>5</b>	133
	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>5</b>	132
	Espectro de massa do composto <b>5</b>	133
	Espectro de infravermelho do composto <b>5</b>	133
<b>Composto 6</b>	Procedimento de síntese	134
	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>6</b>	135
	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>6</b>	135
	Espectro de massa do composto <b>6</b>	136
	Espectro de infravermelho do composto <b>6</b>	136
<b>Composto 7</b>	Procedimento de síntese	137
	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7</b>	137
	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>7</b>	137
	Espectro de massa do composto <b>7</b>	138
	Espectro de infravermelho do composto <b>7</b>	138
<b>Composto 8</b>	Procedimento de síntese	139
	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>8</b>	140
	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>8</b>	140
	Espectro de massa do composto <b>8</b>	141
	Espectro de infravermelho do composto <b>8</b>	141

## Anexo A: Síntese, purificação e caracterização das *N*-DHP 9-13

Composto **9**: 3,5-dicarboxilato de 1,4-difenil-1,4-di-hidropiridina-2,6-dimetila.



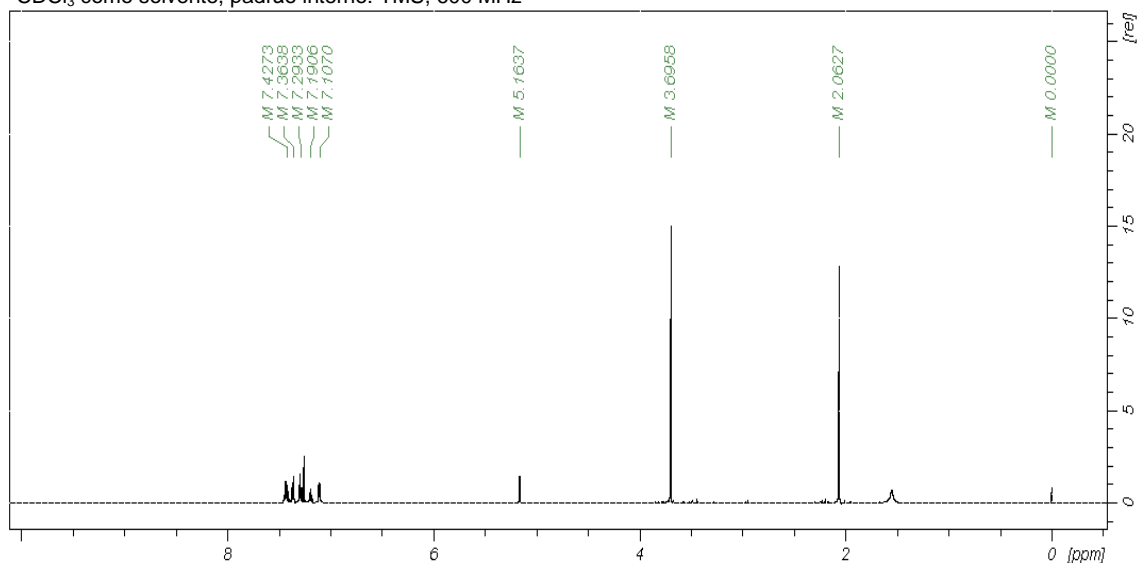
Síntese enona: em um balão de fundo redondo uma mistura de acetoacetato de metila (2,3 g, 2,13 mL, 19 mmol), benzaldeído (2,12 g, 2,03 mL, 19 mmol) e L-prolina (0,23 g, 1,99 mmol) foi agitada a 55 °C, por 4.

Síntese enamina: em um balão de fundo redondo uma mistura de acetoacetato de metila (2,3 g, 2,13 mL, 19 mmol), anilina (1,82 g, 1,78 mL, 19 mmol) e L-prolina (0,23 g, 1,99 mmol) foi agitada a 55° C, por 2 horas na ausência de solvente.

Síntese composto **9**: A mistura reacional da enona e da enamina foram combinadas em metanol (20 mL), sob atmosfera inerte de argônio. A mistura foi agitada a 55 °C por 24 horas. Um precipitado amarelo claro foi coletado e lavado com metanol frio (2,5 g, 50% rendimento). **RMN <sup>1</sup>H** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,42 (m, 3 H, fenil); 7,36 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H, fenil); 7,29 (t, *J*=7,5 Hz; 2 H, fenil); 7,19 (t, *J*= 7,5 Hz; 1H, fenil); 7,10 (d, *J*= 8,3 Hz; 2H, fenil); 5,16 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 3,69 (s, 6H, COCH<sub>3</sub>); 2,06 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 168,5 (2C, C=O); 147,7 (2C, C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>); 140,3 (2C, fenil); 130,3; 129,4; 128,1; 127,2; 126,2 (10C, fenil); 105,5 (2C, C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>); 51,2 (2C, COCH<sub>3</sub>); 38,3 (1C, C<sub>4</sub>); 18,5 (2C, CH<sub>3</sub>). IV:  $\nu_{\max}$  2950 cm<sup>-1</sup> (CH, C<sub>4</sub>); 1690 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1205 cm<sup>-1</sup> (*N*-fenil). Q-TOF: *m/z* calc, para [M+Na<sup>+</sup>], C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>: 400,1519; encontrado: 400,1493.

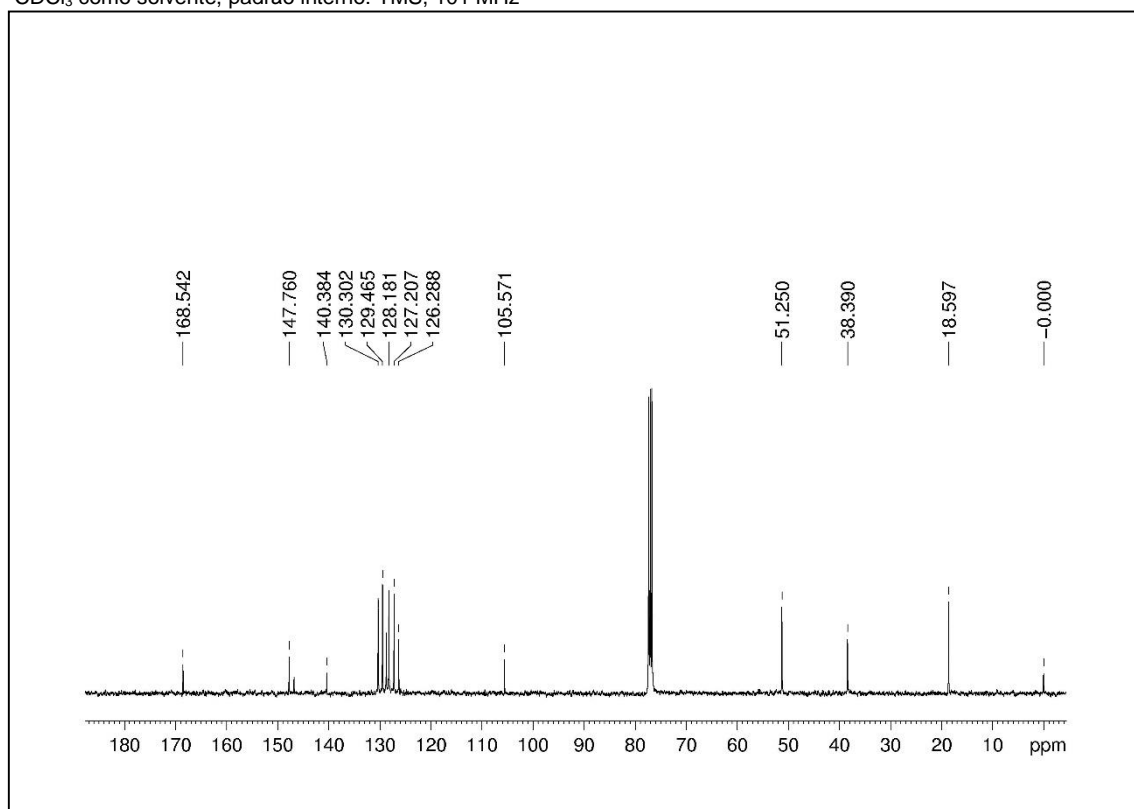
### Espectro de RMN $^1\text{H}$ - composto 9

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 600 MHz



### Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ - composto 9

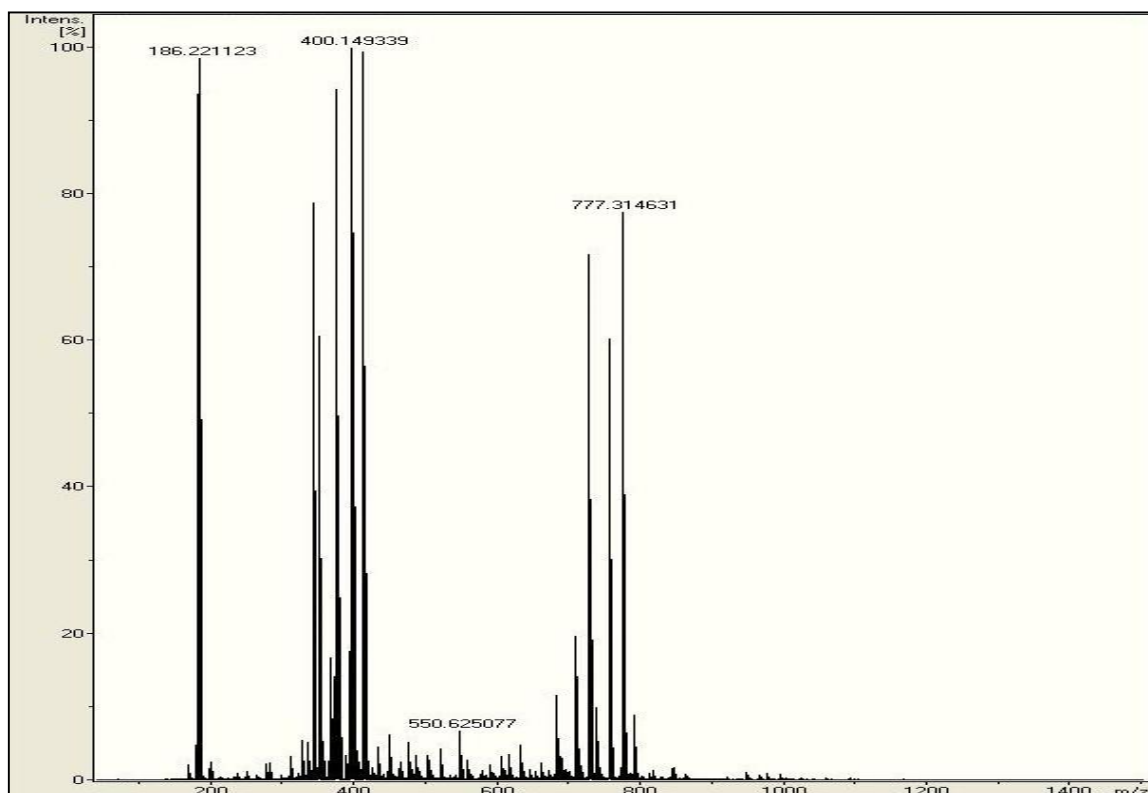
\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 101 MHz



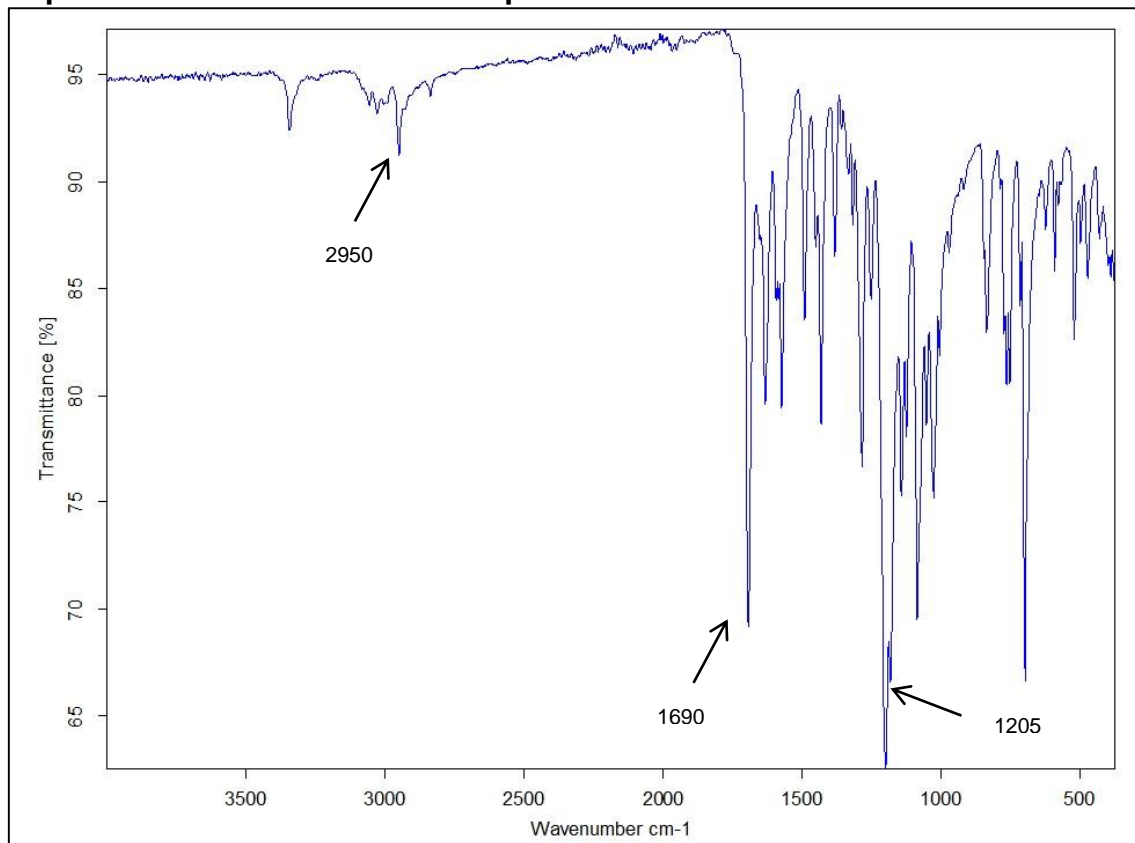


## Espectro de massa - composto 9

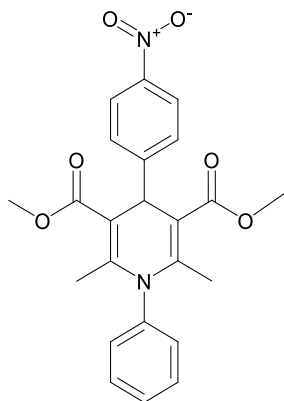
\*Amostras na concentração de 0,1 µ/mL em acetonitrila/água (80:2).



## Espectro de infravermelho - composto 9



Síntese do composto **10**: 3,5-dicarboxilato de 4-(4-nitrofenil)-1fenil-1,4-dihidropiridina- 2,6-dimetila.



Síntese enona: em um balão de fundo redondo uma mistura de acetoacetato de metila (0,4 g, 0,37 mL, 3,4 mmol), *p*-nitrobenzaldeído (0,51 g, 3,4 mmol) e L-prolina (0,039 g, 0,34 mmol) foi agitada a 55 °C, por 4 horas na ausência de solvente.

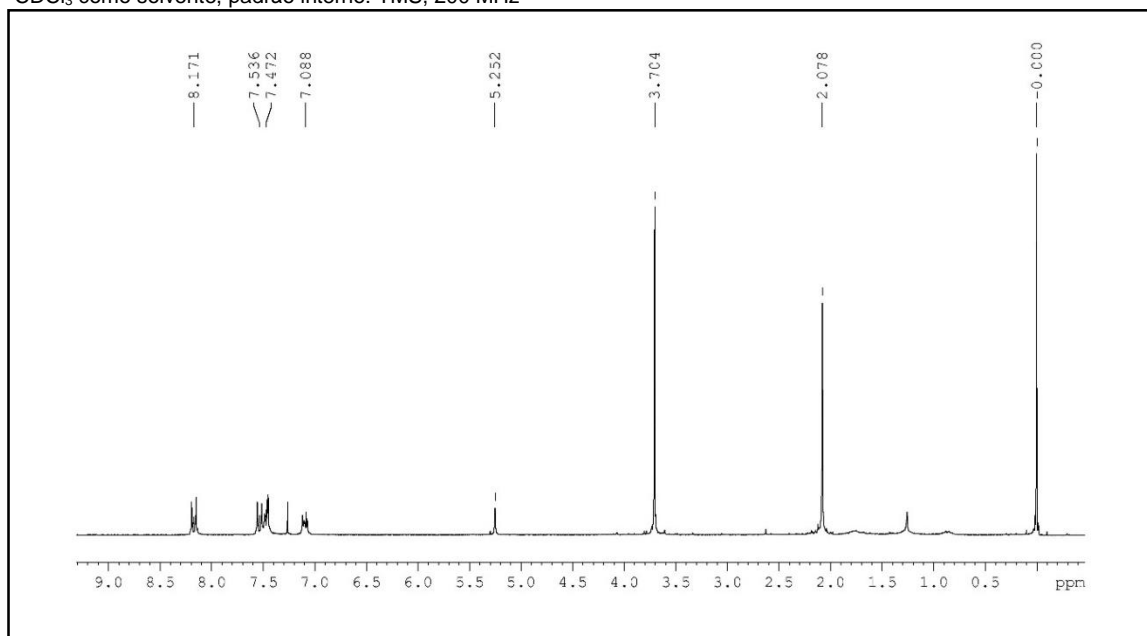
Síntese enamina: em um balão de fundo redondo uma mistura de acetoacetato de metila (0,4 g, 0,37 mL, 3,4 mmol), anilina (0,31 g, 0,30 mL, 3,4 mmol) e L-prolina (0,039 g, 0,34 mmol) foi agitada a 55 °C, por 2 horas na ausência de solvente.

Síntese do composto **10**: A mistura reacional da enona e enamina foram combinadas em metanol (3,5 mL), sob atmosfera inerte de argônio e agitada a 55 °C por 24 h. Ao término da reação, o solvente foi evaporado e o resíduo foi cromatografado em coluna de sílica gel, usando ciclohexano/acetato de etila (5:2) como fase móvel. A segunda fração eluída foi re-cromatografada em coluna de sílica gel usando ciclohexano/acetato de etila (12:1) como fase móvel. A primeira fração eluída foi cromatografada em coluna de sílica gel usando ciclohexano/acetato de etila (2:1) como fase móvel. A primeira banda eluída continha o produto puro, um sólido amarelo escuro (450 mg, 30% rendimento). **RMN <sup>1</sup>H**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,17 (dd, *J*=8,8 Hz, 2 H, fenil); 7,53 (dd, *J*=8,8 Hz; 2 H, fenil); 7,47 (dd, *J*= 5,0 Hz; 3H, fenil); 7,08 (dd, *J*= 5,0 Hz; 2H, fenil); 5,25 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 3,70 (s, 6H, COCH<sub>3</sub>); 2,07 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C**: (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 167,9 (2C, C=O); 148,5 (2C, C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>); 139,9 (2C, fenil); 130,1; 129,7; 129,0; 128,1; 123,6 (10CH, fenil); 104,5 (2C, C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>); 51,4 (2C, COCH<sub>3</sub>); 38,8 (1C, C<sub>4</sub>); 18,7 (2C, CH<sub>3</sub>). IV: ν<sub>m</sub> 2921 cm<sup>-1</sup> (CH, C<sub>4</sub>); 1694

$\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ );  $1347\text{ cm}^{-1}$ , ( $-\text{NO}_2$ );  $1182\text{ cm}^{-1}$  (*N*-fenil). Q-TOF  $m/z$  calc, para  $[\text{M}+\text{K}]^+$ ,  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{K}^+$ : 461,1109; encontrado: 461,1105.

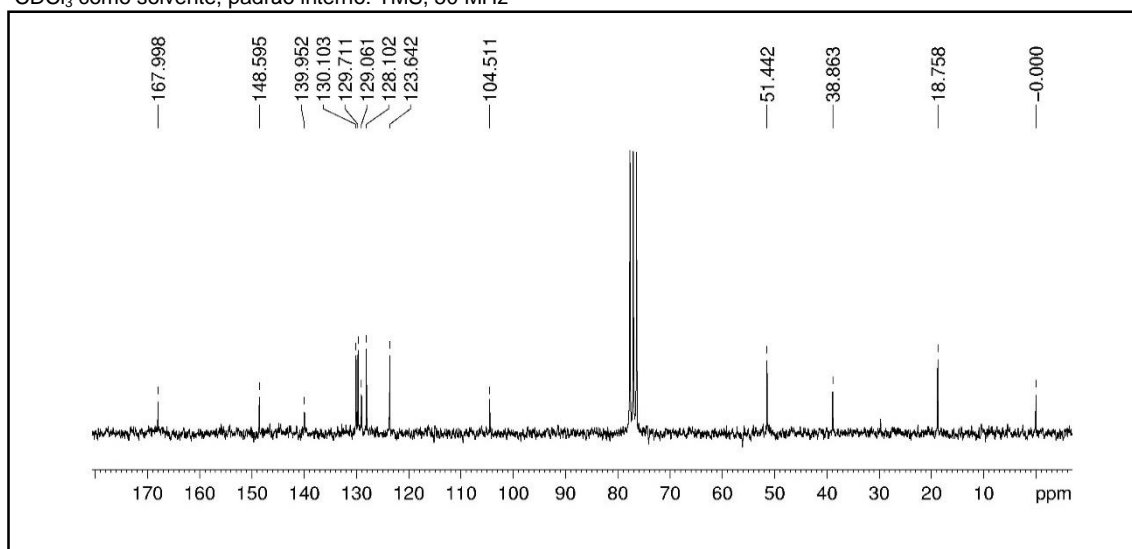
### Espectro de RMN $^1\text{H}$ - composto10

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 200 MHz



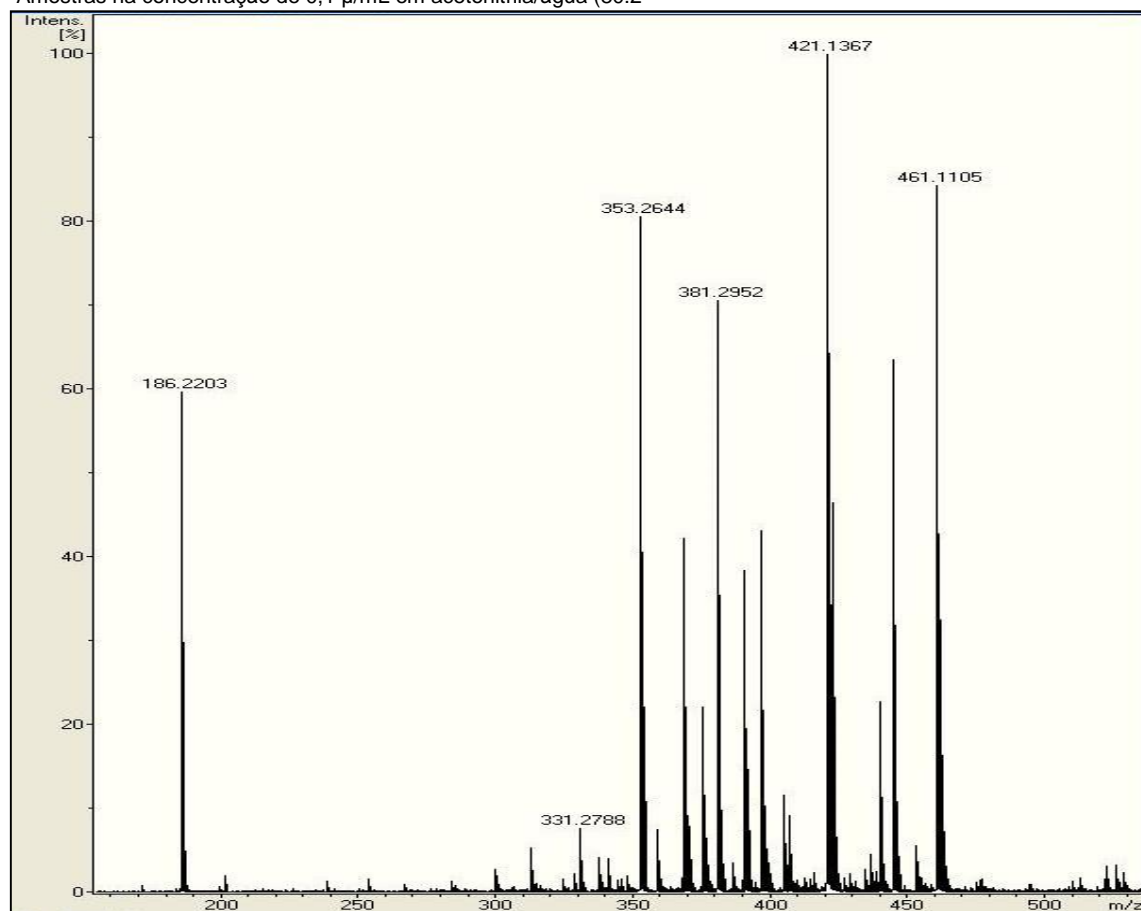
### Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ - composto 10

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 50 MHz

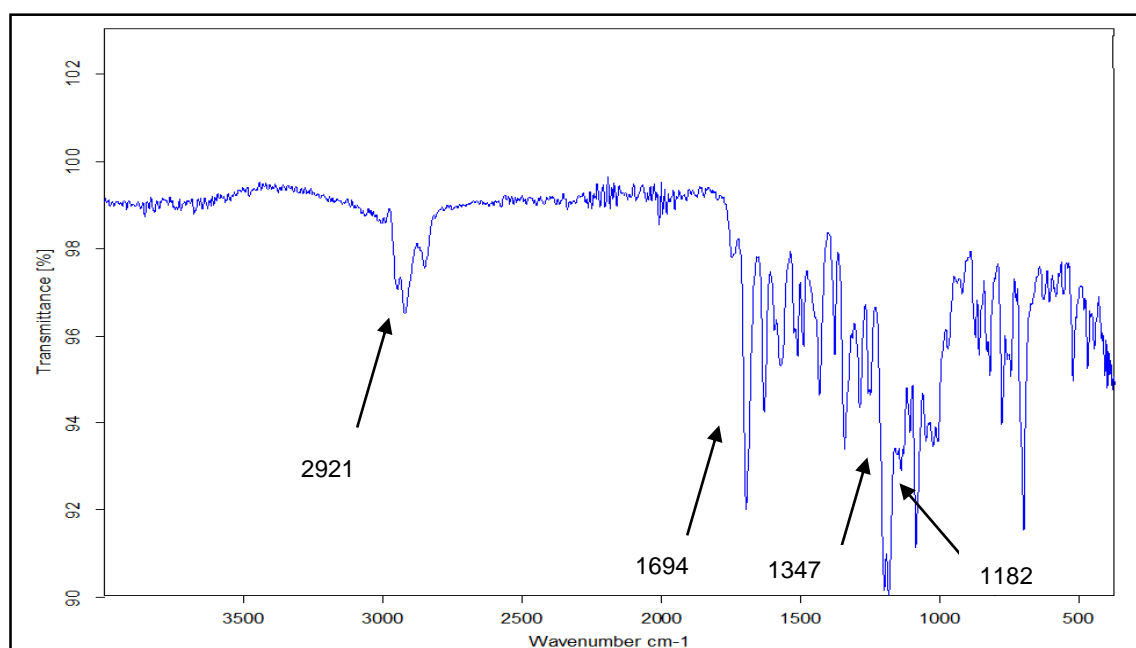


## Espectro de massa- composto 10

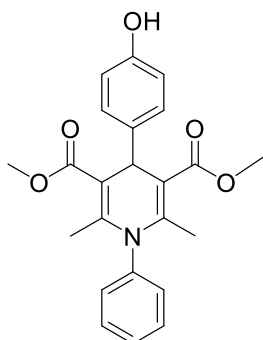
\*Amostras na concentração de 0,1 µ/mL em acetonitrila/água (80:2)



## Espectro de infravermelho - composto 10



Composto **11**: 3,5-dicarboxilato de 4-(4-hidroxifenil)-1-fenil-1,4-di-hidropiridina-2,6-dimetila.



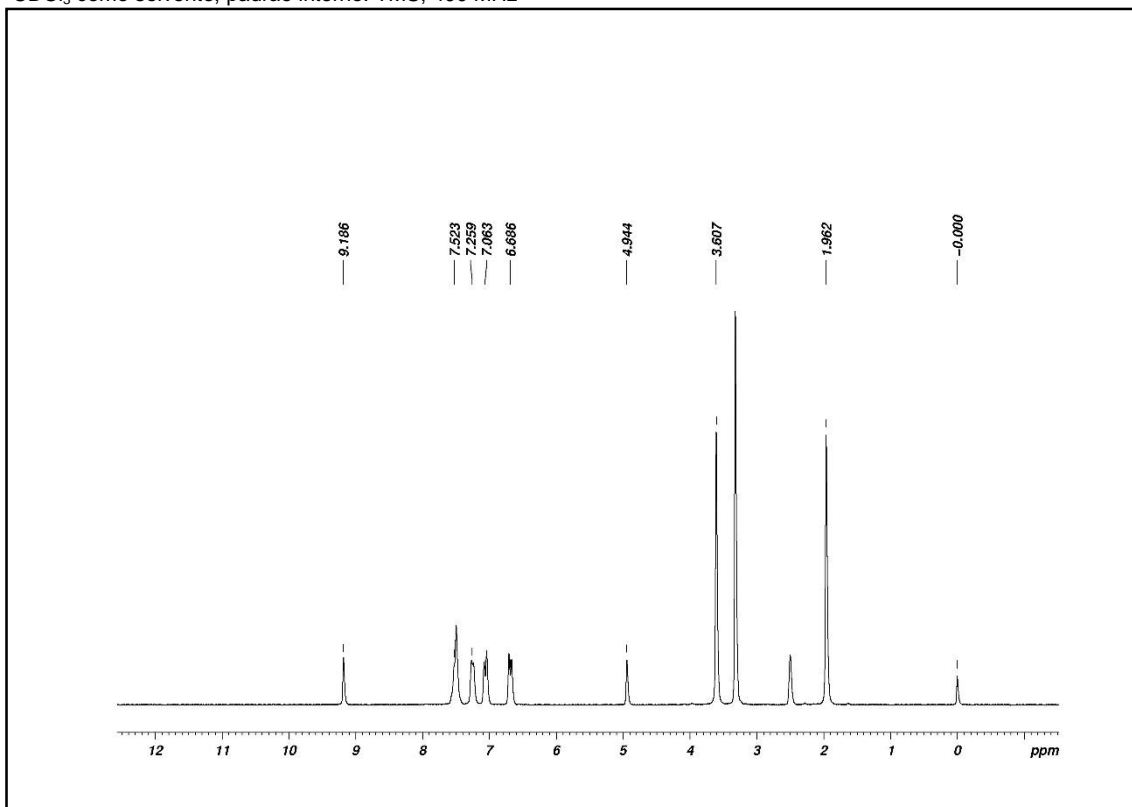
Síntese enona: em um balão de fundo redondo uma mistura de acetoacetato de metila (1g, 0,92 mL, 8,6 mmol), *p*-hidroxibenzaldeído (1,05 g, 8,6 mmol) e L-prolina (0,1 g, 0,86 mmol) foi agitada a 55 °C, por 4 horas.

Síntese enamina: em um balão de fundo redondo uma mistura de acetoacetato de metila (1 g, 0,92 mL, 8,6 mmol), anilina (0,8 g, 0,78 mL, 8,6 mmol) e L-prolina (0,1 g, 0,86 mmol) foi agitada a 55 °C, por 2 horas na ausência de solvente.

Síntese do composto **11**: A mistura reacional da enona e da enamina foram combinadas em metanol (8,5 mL). A mistura foi agitada a 55 °C, sob atmosfera inerte de argônio por 24 h. Um precipitado amarelo claro foi coletado e lavado com metanol frio (1,08 g, 34%). **RMN <sup>1</sup>H**: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 9,18 (s, 1H, -OH); 7,52 (m, 3 H, fenil); 7,25 (d, *J*=7,3 Hz; 2 H, fenil); 7,06 (d, *J*= 8,4 Hz; 2H, fenil); 6,68 (d, *J*= 8,4 Hz; 2H, fenil); 4,94 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 3,60 (s, 6H, COCH<sub>3</sub>); 1,96 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C**: (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 170,2 (2C, C=O); 149,0 (2C, C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>); 139,4 (2C, fenil); 132,6; 132,0; 131,3; 130,1; 117,5 (10CH, fenil); 107,5 (2C, C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>); 53,5 (2C, COCH<sub>3</sub>); 39,6 (1C, C<sub>4</sub>); 20,5 (2C, CH<sub>3</sub>). IV: *v*<sub>max</sub> = 3357 cm<sup>-1</sup> (-OH), 2950 cm<sup>-1</sup> (CH, C<sub>4</sub>); 1697 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1204 cm<sup>-1</sup> (N-fenil). Q-TOF *m/z* calc, para [M+K]<sup>+</sup>, C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>K<sup>+</sup>: 432,1207; encontrado: 432,1188.

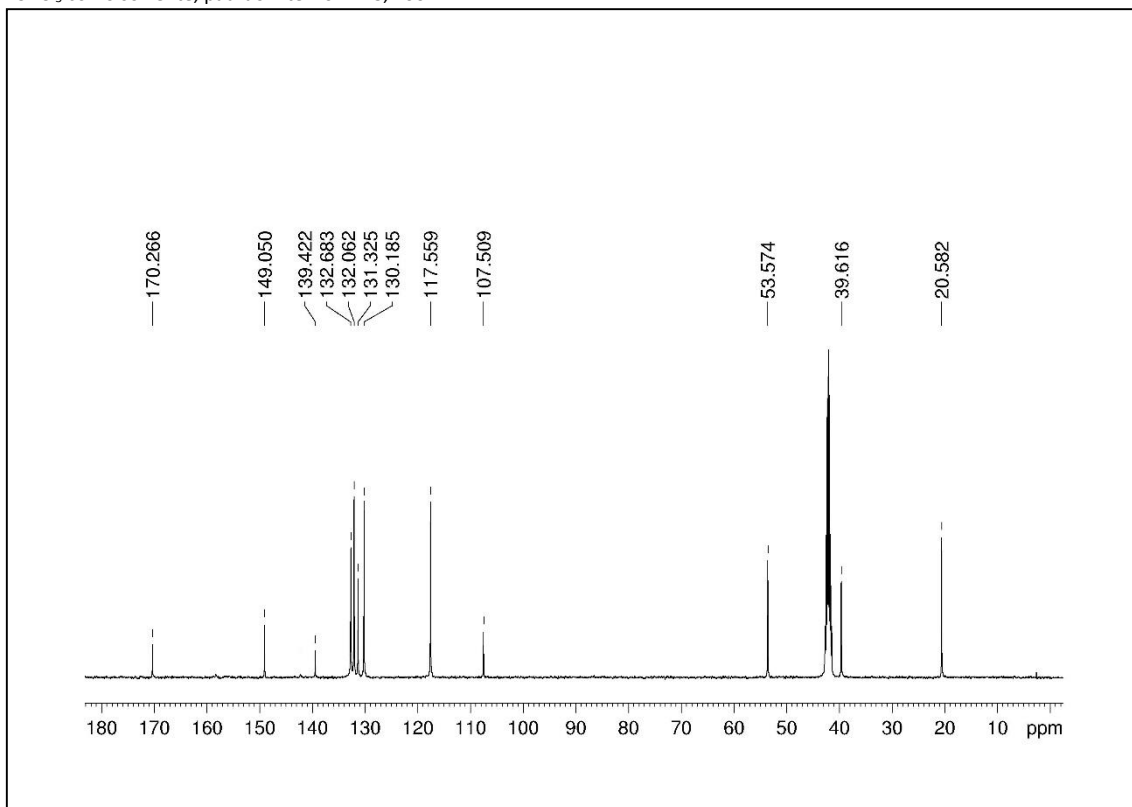
### Espectro de RMN $^1\text{H}$ - composto 11

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 400 MHz



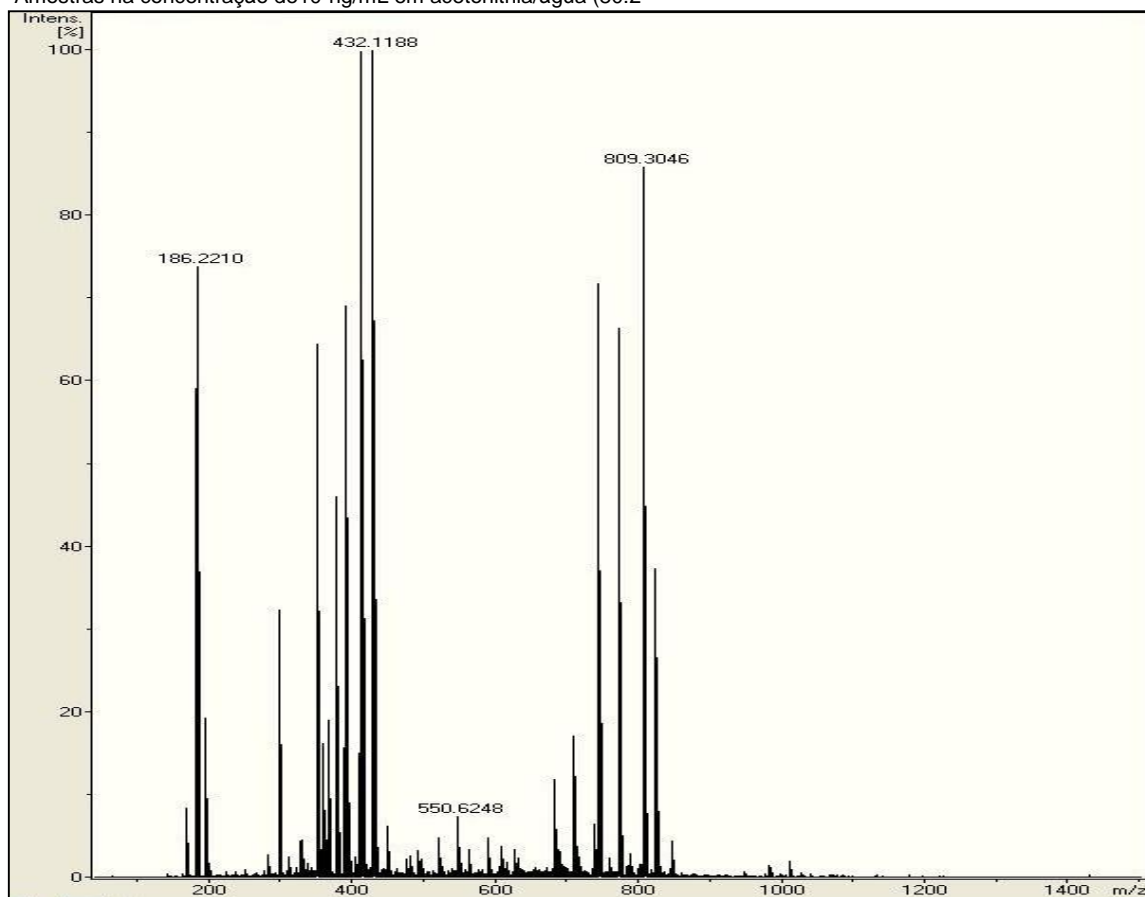
### Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ - composto 11

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 400 MHz

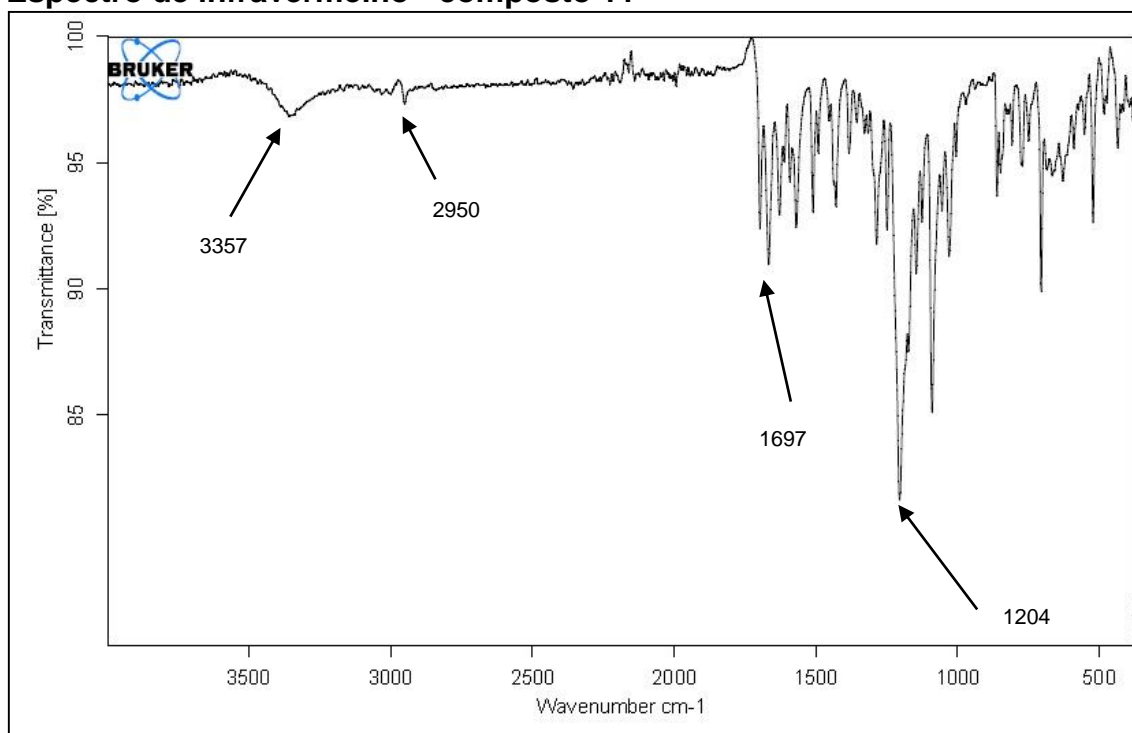


## Espectro de massa- composto 11

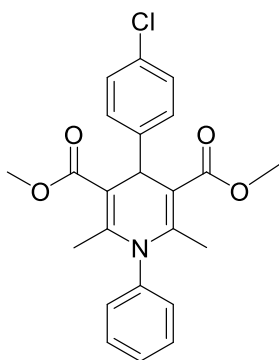
\*Amostras na concentração de  $10^2$  ng/mL em acetonitrila/água (80:2)



## Espectro de infravermelho - composto 11



Composto **12**: 3,5-dicarboxilato de 4-(4-clorofenil)-1-fenil-1,4-di-hidropiridina-2,6-dimetila.



Síntese enona: em um balão de fundo redondo uma mistura de acetoacetato de metila (1 g, 0,92 mL, 8,6 mmol), *p*-clorobenzaldeído (1,2 g, 8,6 mmol) e L-prolina (0,1 g, 0,86 mmol) foi agitada a 55 °C.

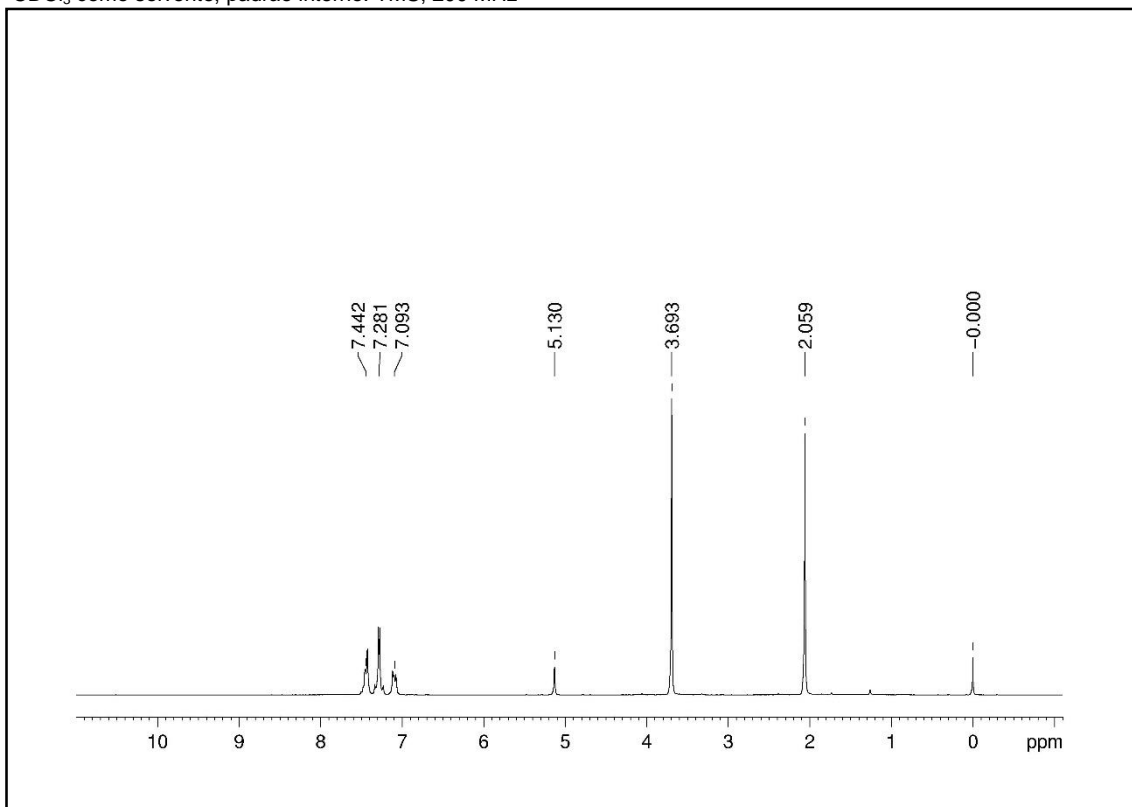
Síntese enamina: em um balão de fundo redondo uma mistura de acetoacetato de metila (1 g, 0,92 mL, 8,6 mmol), anilina (0,8 g, 0,78 mL, 8,6 mmol) e L-prolina (0,1 g, 0,86 mmol) foi agitada a 55 °C, por 2 horas.

Síntese do composto **12**: A mistura reacional da enona e da enamina foram combinadas em metanol (8,5 mL). A mistura foi agitada a 55 °C, sob atmosfera inerte de argônio por 24 horas. Após o término da reação, o solvente foi evaporado e o resíduo foi cromatografado em coluna de sílica gel usando ciclohexano/acetato de etila (5:2) como fase móvel. A segunda fração eluída continha o produto puro, um sólido amarelo (2 g, 54% rendimento). **RMN <sup>1</sup>H**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,44 (dd, *J*=5,0 Hz, 3 H, fenil); 7,28 (m, 4 H, fenil); 7,09 (dd, *J*= 5,0 Hz; 2H, fenil); 5,13 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 3,69 (s, 6H, COCH<sub>3</sub>); 2,05 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C**: (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 168,3 (2C, C=O); 147,9 (2C, C2/C6); 140,1 (2C, fenil); 130,2; 129,5; 128,8; 128,6; 128,3 (10CH, fenil); 105,2 (2C, C3/C5); 51,2 (2C, COCH<sub>3</sub>); 37,9 (1C, C<sub>4</sub>); 18,6 (2C, CH<sub>3</sub>). IV: *v*<sub>max</sub> = 2944 cm<sup>-1</sup> (CH, C<sub>4</sub>); 1697 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1028 cm<sup>-1</sup> (*N*-fenil), 858 cm<sup>-1</sup> (-Cl). Q-TOF *m/z* calc, para [M+K]<sup>+</sup>, C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>4</sub>K<sup>+</sup>: 450,0868; encontrado: 450,0850.



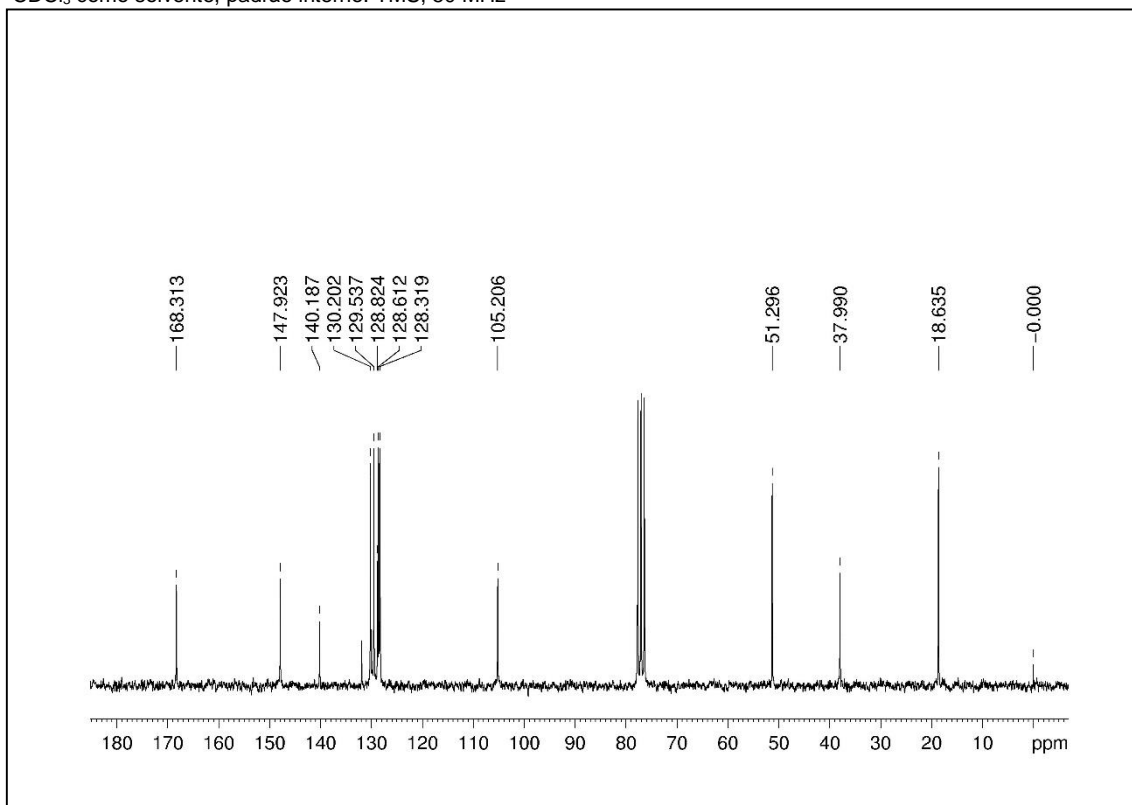
### Espectro de RMN $^1\text{H}$ - composto 12

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 200 MHz



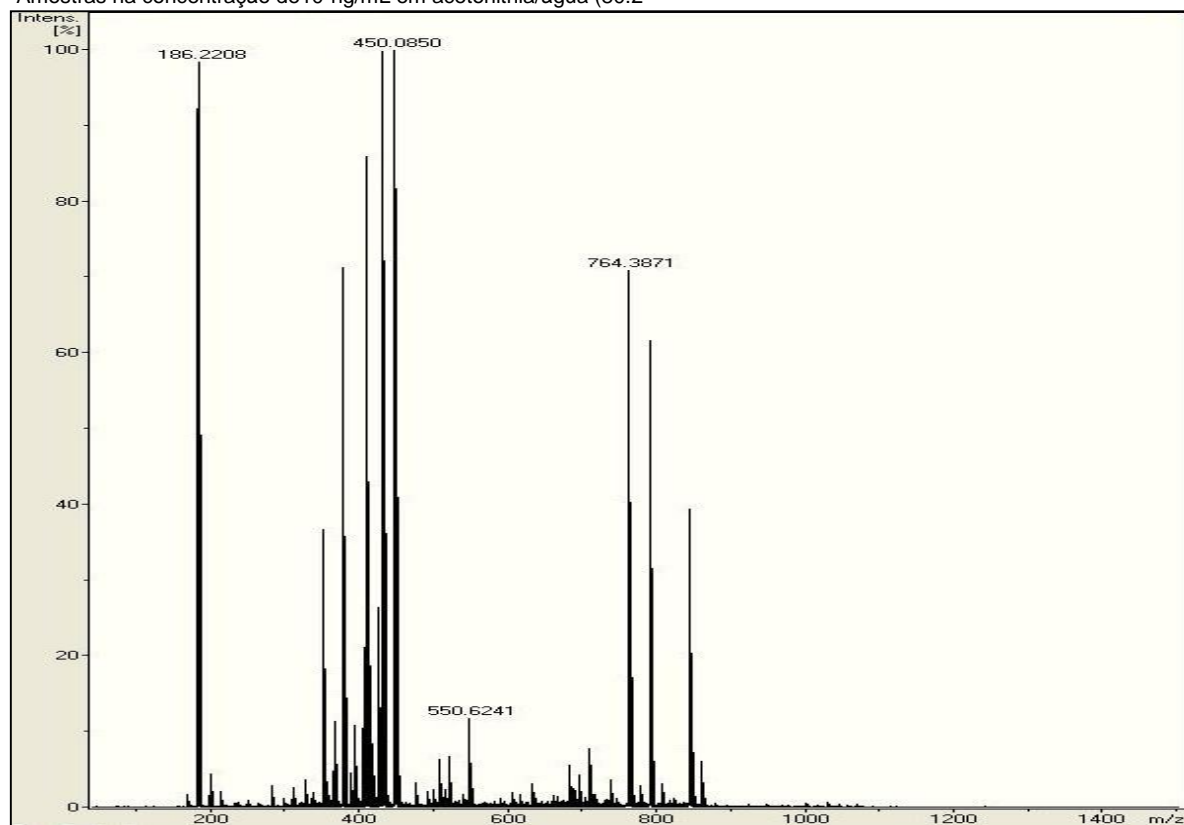
### Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ - composto 12

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 50 MHz

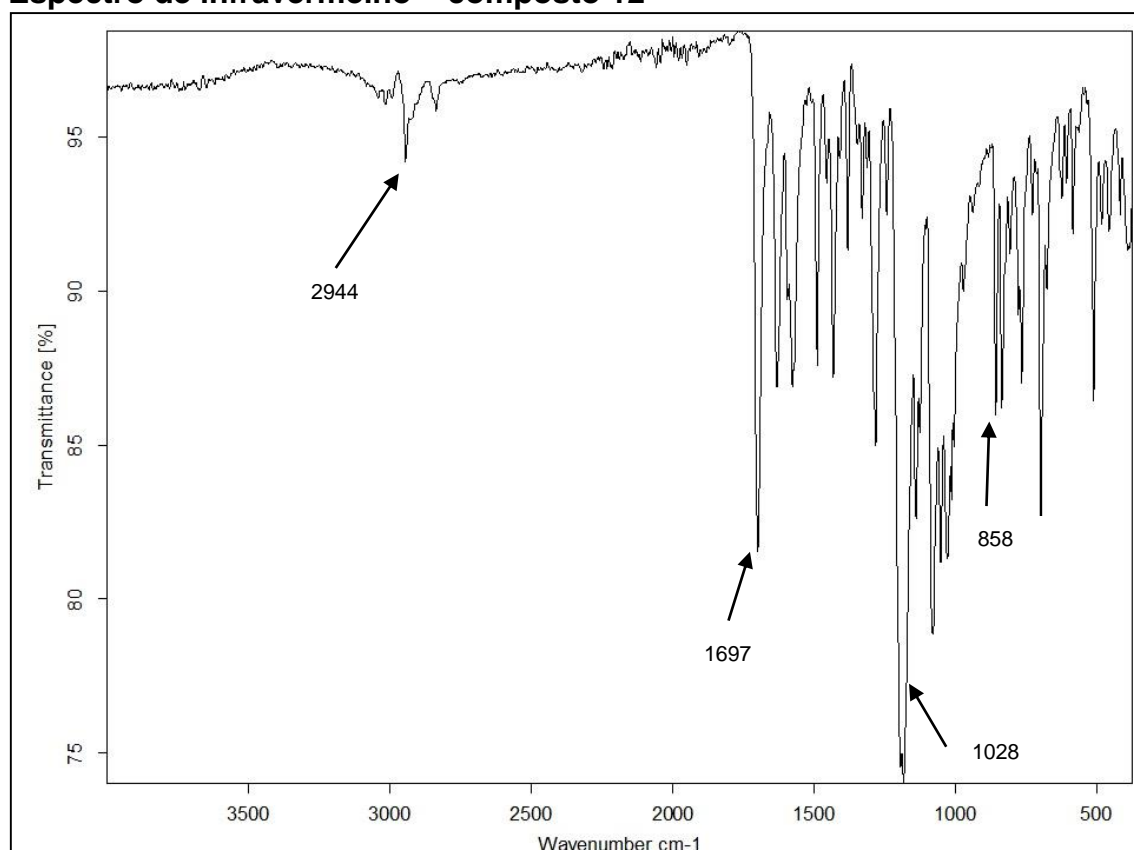


## Espectro de massa- composto 12

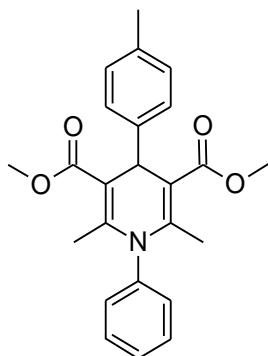
\*Amostras na concentração de  $10^2$  ng/mL em acetonitrila/água (80:2)



## Espectro de infravermelho – composto 12



Composto **13**: 3,5-dicarboxilato de 4-(4-metilfenil)-1-fenil-1,4-di-hidropiridina-2,6-dimetila.



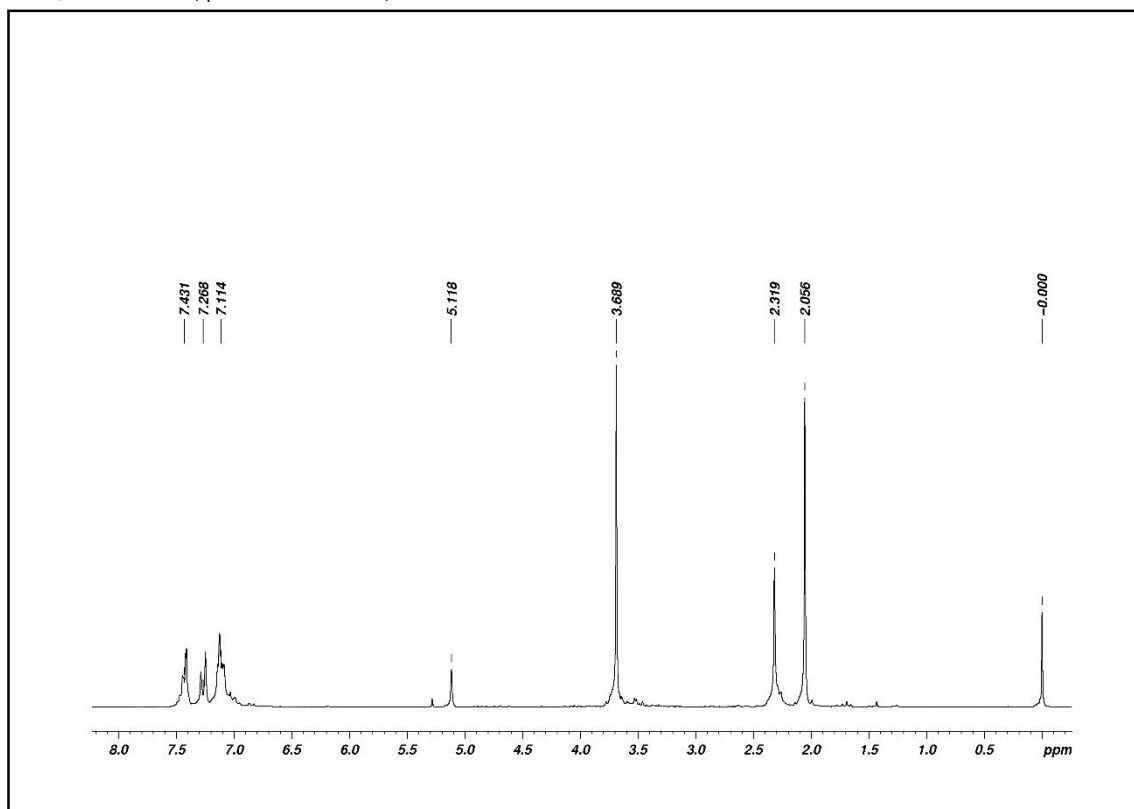
Síntese enona: em um balão de fundo redondo uma mistura de acetoacetato de metila (2 g, 1,86 mL, 17 mmol), *p*-tolualdeído (2,04 g, 17 mmol) e L-prolina (0,19 g, 1,7 mmol) foi agitada a 55 °C, por 4 horas.

Síntese enamina: em um balão de fundo redondo uma mistura de acetoacetato de metila (2 g, 1,86 mL, 17 mmol), anilina (1,58 g, 1,55 mL, 17 mmol) e L-prolina (0,19 g, 1,7 mmol) foi agitada a 55 °C, por 2 horas.

Síntese do composto **13**: A mistura reacional da enona e da enamina foram combinadas em metanol (17 mL). A mistura foi agitada a 55 °C, sob atmosfera inerte de argônio por 24 horas. Após o término da reação, o solvente foi evaporado e o resíduo cromatografado em coluna de sílica gel usando ciclohexano/acetato de etila (5:2) como solvente. A Terceira fração eluída continha o produto puro, um sólido amarelo (3 g, 47% rendimento). **RMN <sup>1</sup>H**: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,43 (dd, *J*=5,3 Hz, 4 H, fenil); 7,26 (d, *J*=8,0 Hz; 3 H, fenil); 7,11 (dd, *J*=5,3 Hz; 2H, fenil); 5,11 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 3,68 (s, 6H, COCH<sub>3</sub>); 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,05 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C**: (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 168,5 (2C, C=O); 147,5 (2C, C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>); 140,3 (2C, fenil); 130,2; 129,4; 128,9; 128,6; 127,0 (10CH, fenil); 105,6 (2C, C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>); 51,2 (2C, COCH<sub>3</sub>); 37,9 (1C, C<sub>4</sub>); 21,0 (1C, CH<sub>3</sub>); 18,5 (2C, CH<sub>3</sub>). IV: *v*<sub>max</sub> 2948 cm<sup>-1</sup> (CH, C<sub>4</sub>); 1693 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1244 cm<sup>-1</sup> (*N*-fenil). Q-TOF *m/z* calc, para [M+ K]<sup>+</sup>, C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>K<sup>+</sup>: 430,1415; encontrado: 430,1396.

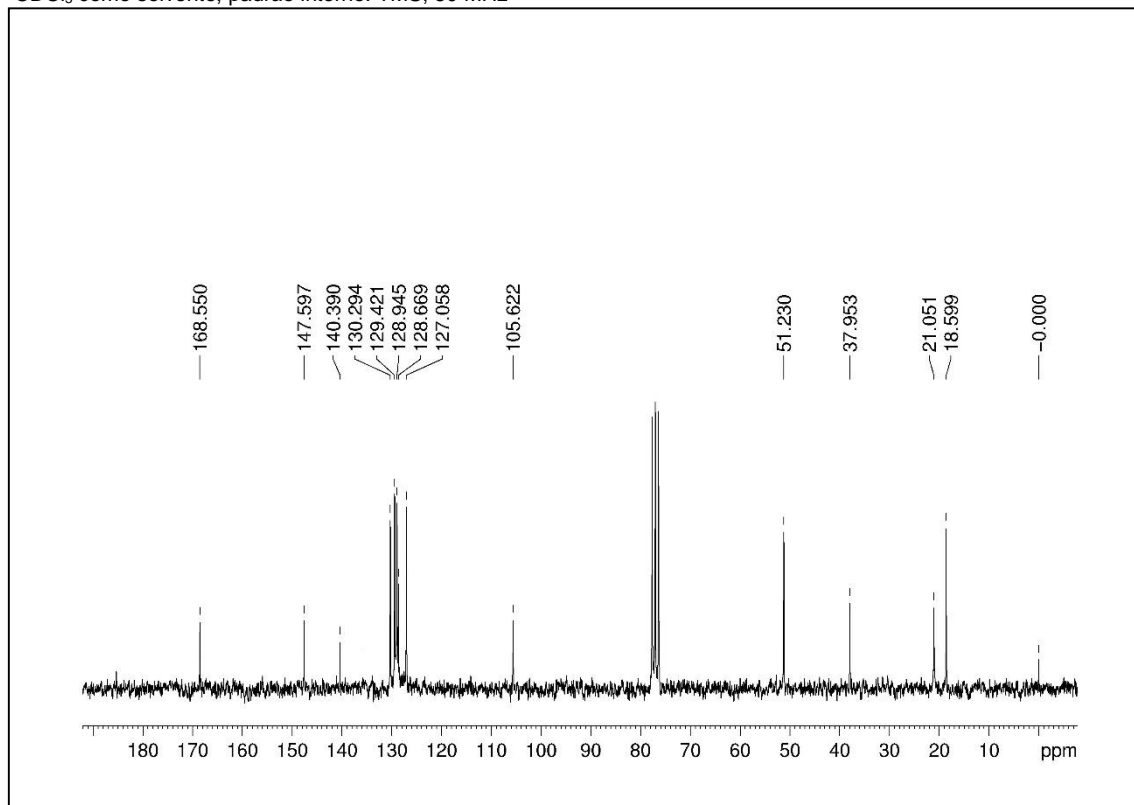
### Espectro de RMN $^1\text{H}$ - composto 13

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 200 MHz



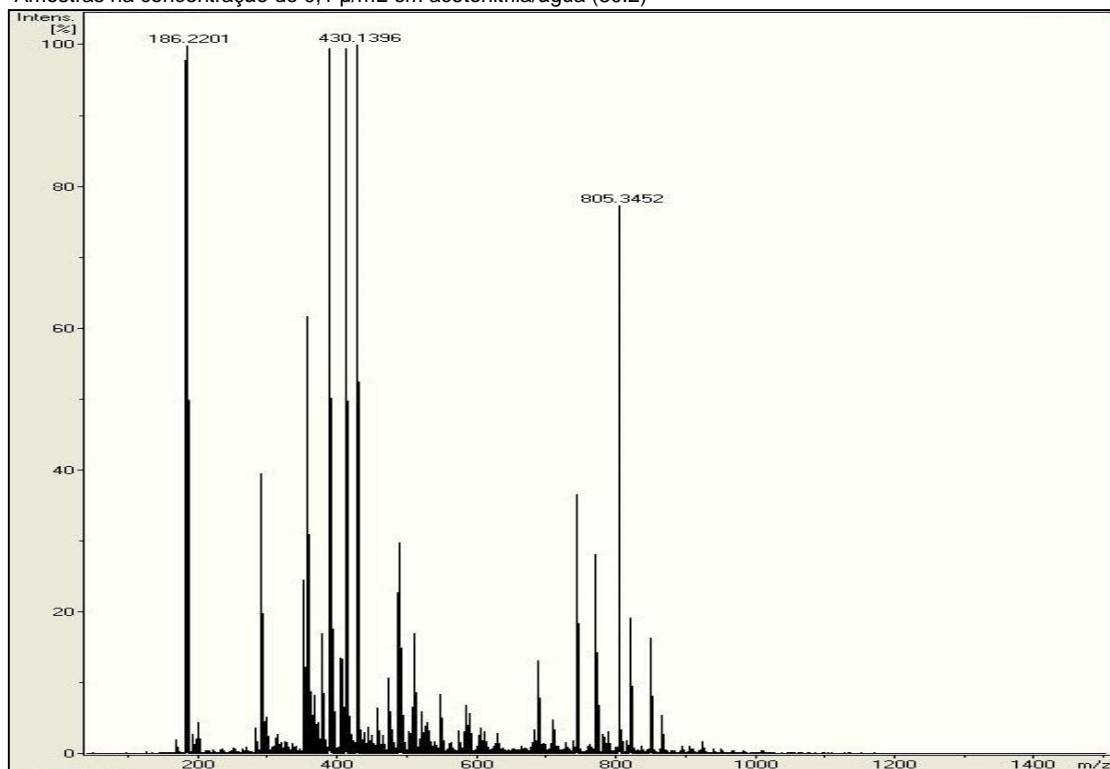
### Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ - composto 13

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 50 MHz

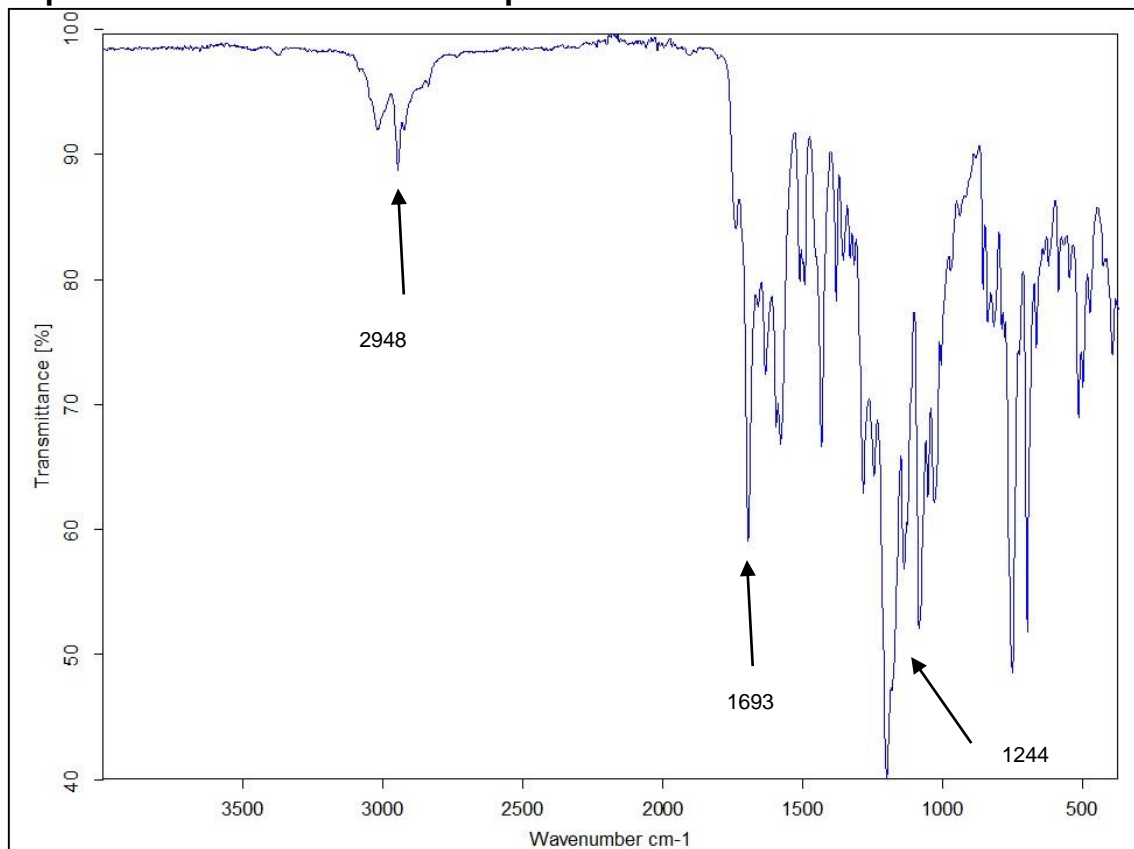


### Espectro de massa- composto 13

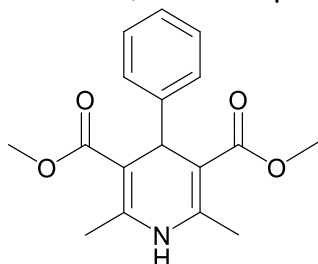
\*Amostras na concentração de 0,1 µ/mL em acetonitrila/água (80:2)



### Espectro de infravermelho - composto 13



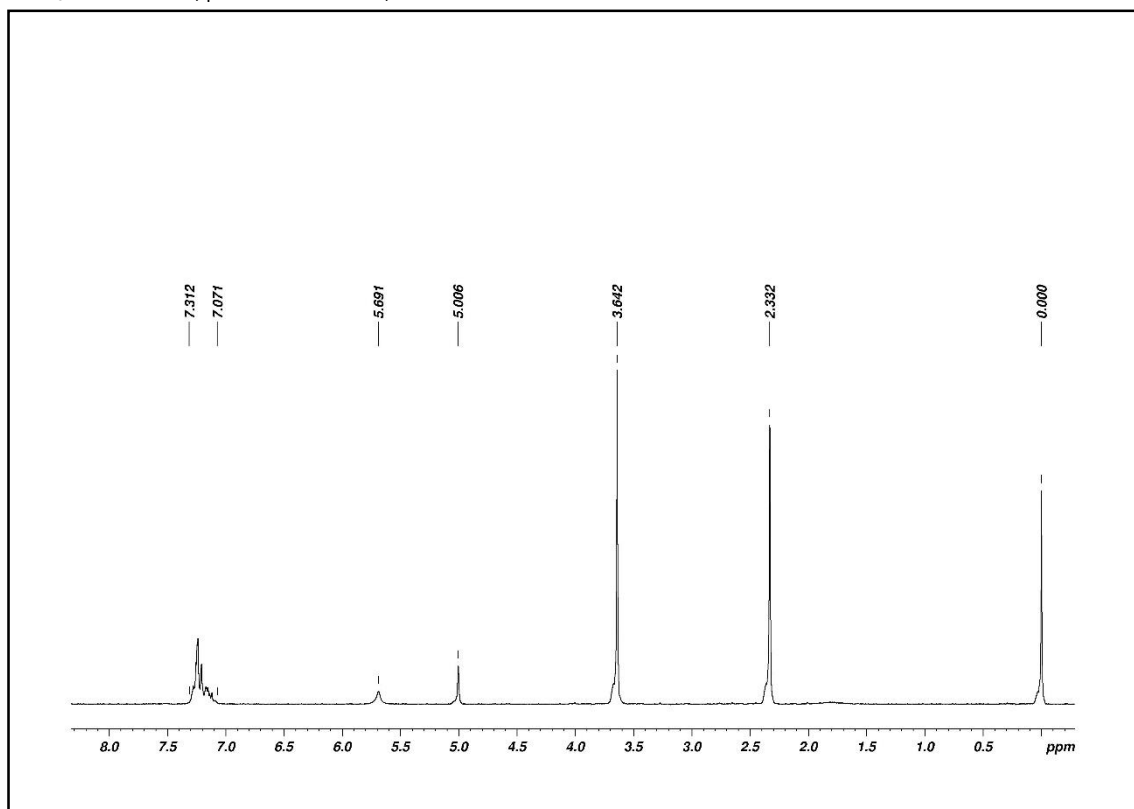
Anexo B: síntese, purificação e caracterização das 1,4-DHPs **15** e **16**,  
Composto 15: 3,5-dicarboxilato 4-fenil-1,4-di-hidropiridina-2,6-dimetila.



Em um balão de fundo redondo uma mistura de acetoacetato de metila (4,3 g, 4 mL, 37,6 mmol), benzaldeído (2 g, 1,9 mL, 18,8 mmol) e acetato de amônio (2,2 g, 28,2 mmol) foi agitado a 55 °C por 4 horas, em metanol (20 mL). Um precipitado amarelo foi coletado e lavado com metanol frio (2,8 g, 50% rendimento). **RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,31 – 7,07 (m, 5 H, fenil); 5,69 (s, 1H, *N*-H); 5,00 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 3,64 (s, 6H, COCH<sub>3</sub>); 2,33 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 168,0 (2C, C=O); 147,4 (2C, C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>); 144,1 (1C, fenil); 129,2; 128,4; 128,0; 127,6; 126,2 (5CH, fenil); 103,9 (2C, C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>); 50,9 (2C, COCH<sub>3</sub>); 39,3 (1C, C<sub>4</sub>); 19,5 (2C, CH<sub>3</sub>). IV: ν<sub>max</sub> 3342 cm<sup>-1</sup> (N-H); 2951 cm<sup>-1</sup> (CH, C<sub>4</sub>); 1698 cm<sup>-1</sup> (C=O). Q-TOF *m/z* calc, para [M+Na]<sup>+</sup>, C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> Na<sup>+</sup>: 324,1206; encontrado: 324,1187.

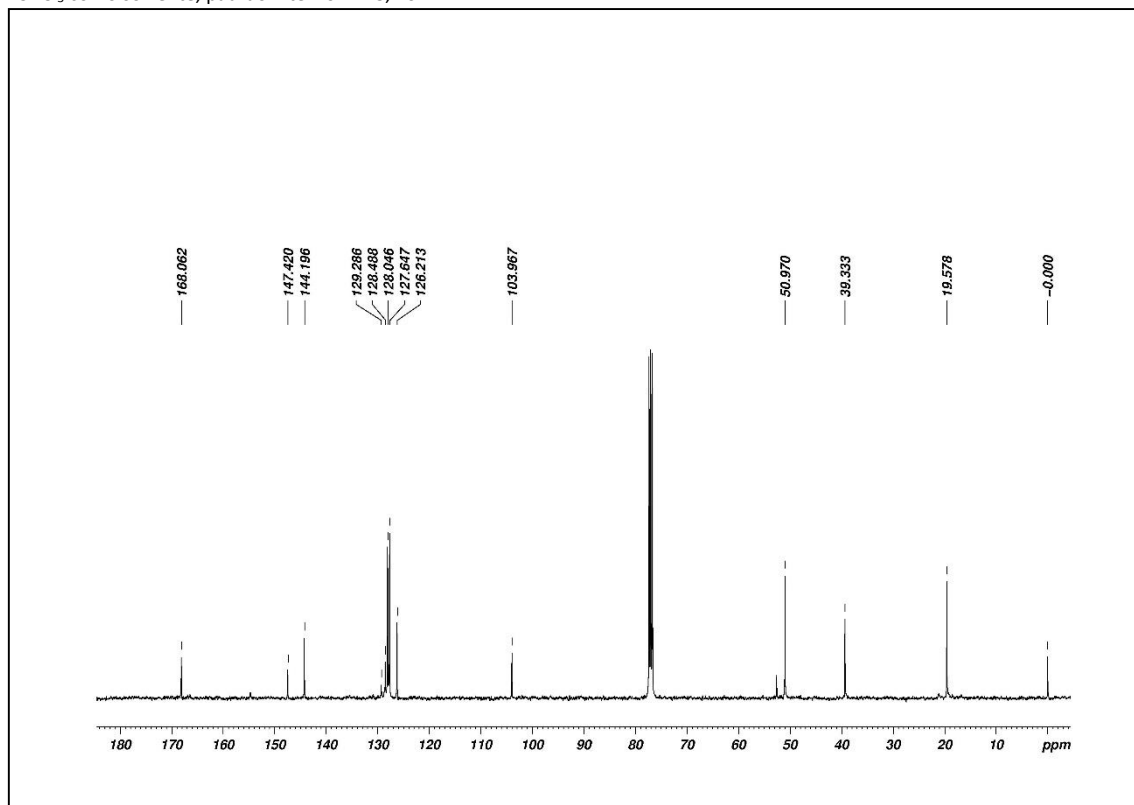
## Espectro de RMN $^1\text{H}$ - composto 15

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 400 MHz

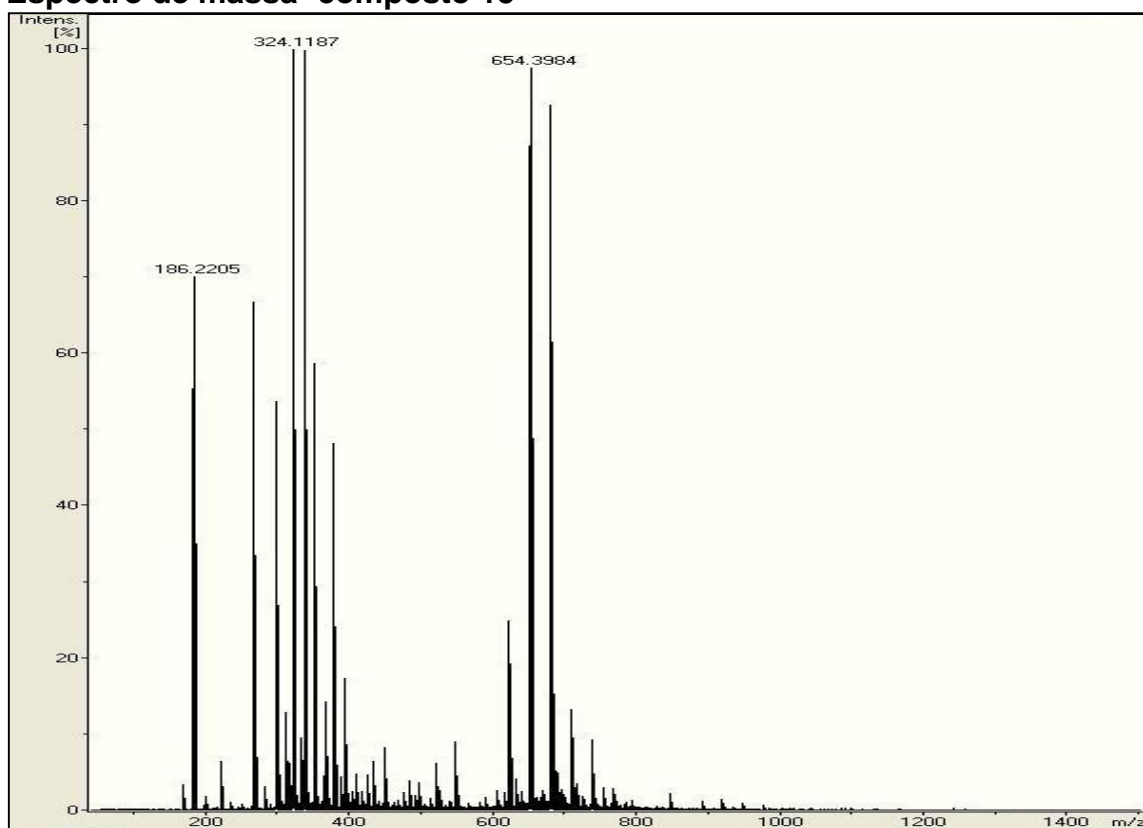


## Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ - composto 15

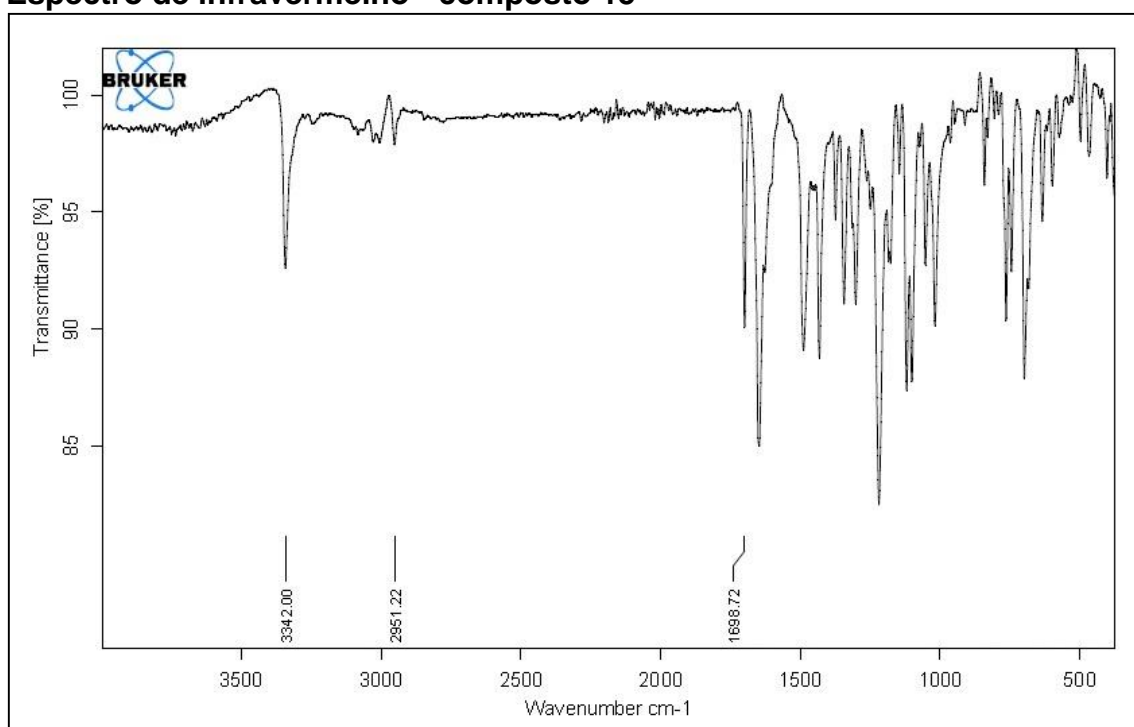
\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 101 MHz



### Espectro de massa- composto 15

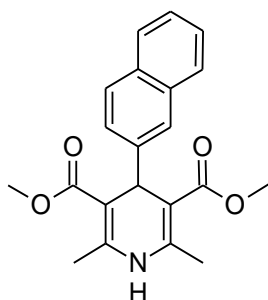


### Espectro de infravermelho - composto 15





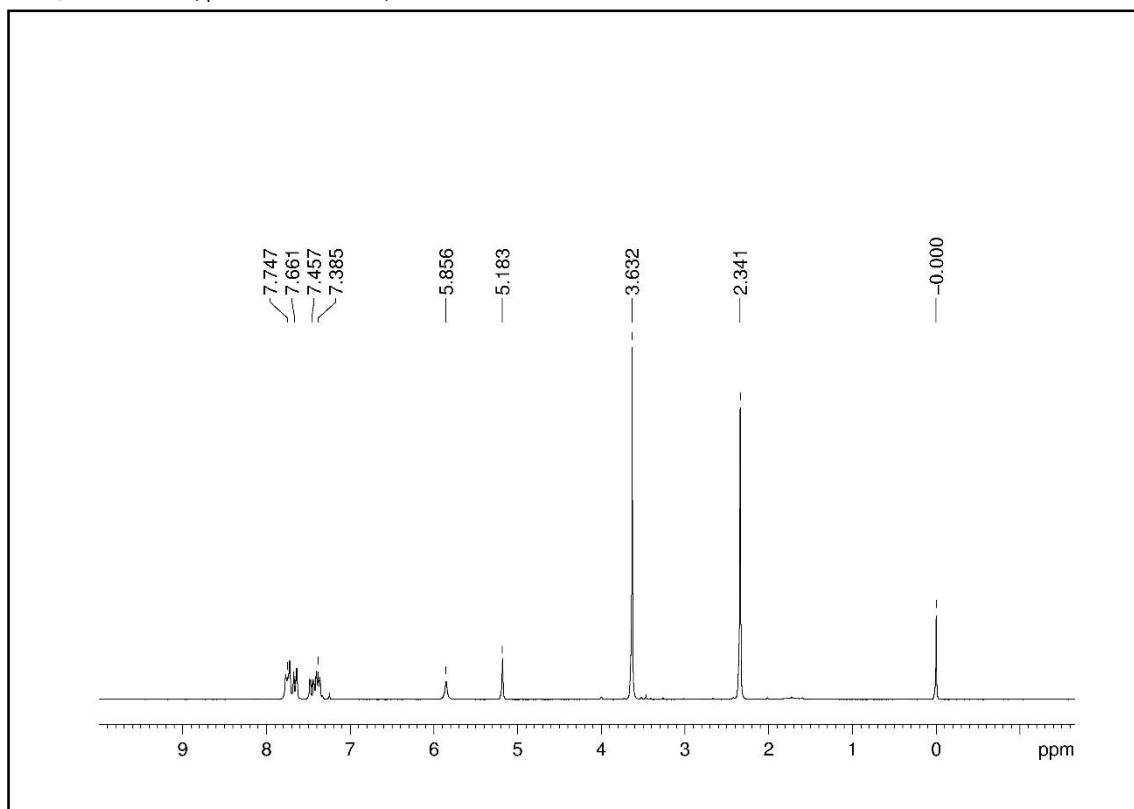
Composto 16: 3,5-dicarboxilato de 4-(2-naftil) -1,4-di-hidropiridina-2,6-dimetila.



Em um balão de fundo redondo uma mistura de acetoacetato de metila (0,74 g, 0,7 mL, 6,4 mmol), 2-naftaldeído (0,5 g, 3,2 mmol) e acetato de amônio (0,33 g, 4,8 mmol) foi agitada a 55 °C por 4 horas, em metanol (6 mL). Um precipitado amarelo foi coletado e lavado com metanol frio (0,4 g, 40% rendimento). **RMN <sup>1</sup>H:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,74 (m, 2 H, fenil); 7,66 (d, *J*= 7,2 Hz, 2H, fenil); 7,45 (dd, *J*= 8,4, 1H, fenil); 7,38 (m, 2H, fenil); 5,85 (s, 1H, N-H); 5,18 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 3,63 (s, 6H, COCH<sub>3</sub>); 2,34 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C:** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 168,0 (2C, C=O); 144,8 (2C, C2/C6); 144,3; 133,4; 132,3 (3C, fenil); 127,9; 127,6; 127,4; 126,7; 125,8; 125,5; 125,1 (7CH, fenil); 103,7 (2C, C3/C5); 51,0 (2C, COCH<sub>3</sub>); 39,5 (1C, C4); 19,5 (2C, CH<sub>3</sub>). IV: ν<sub>max</sub> 3333 cm<sup>-1</sup> (N-H); 2951 cm<sup>-1</sup> (CH, C4); 1647 cm<sup>-1</sup> (C=O). Q-TOF m/z calc, para [M+K]<sup>+</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>K<sup>+</sup>: 390,1102; encontrado: 390,1078.

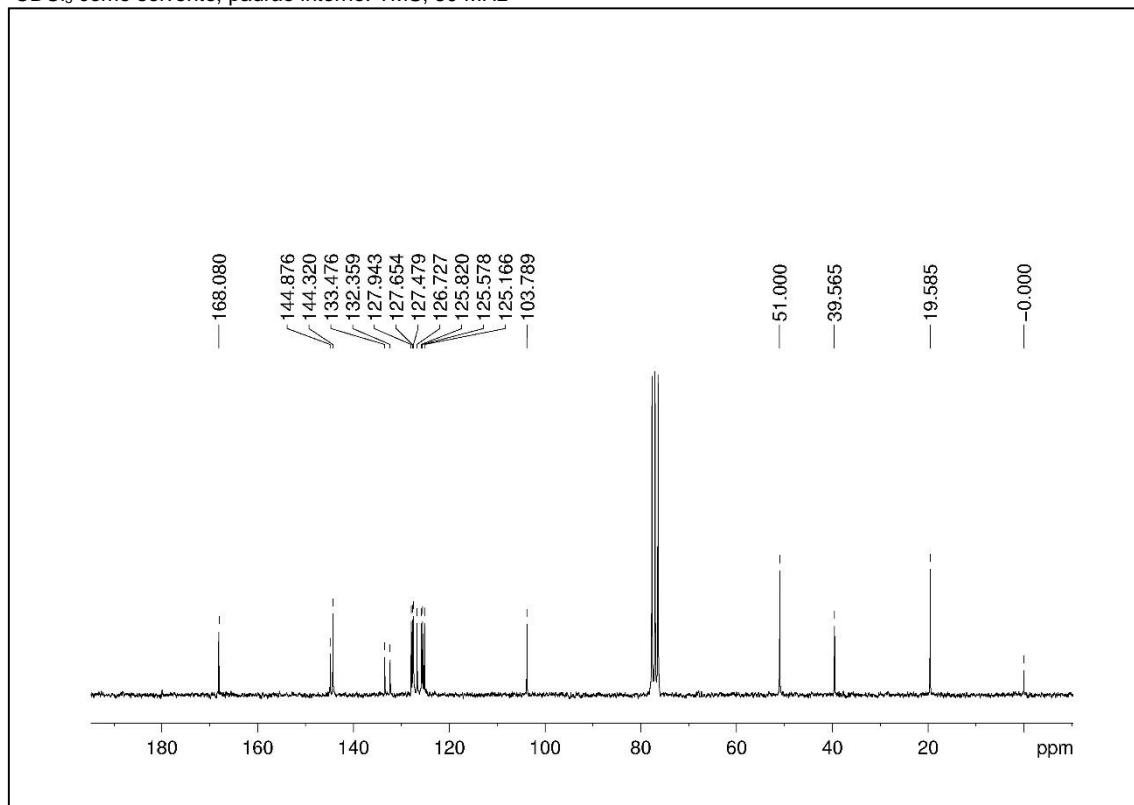
## Espectro de RMN $^1\text{H}$ - composto 16

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 200 MHz



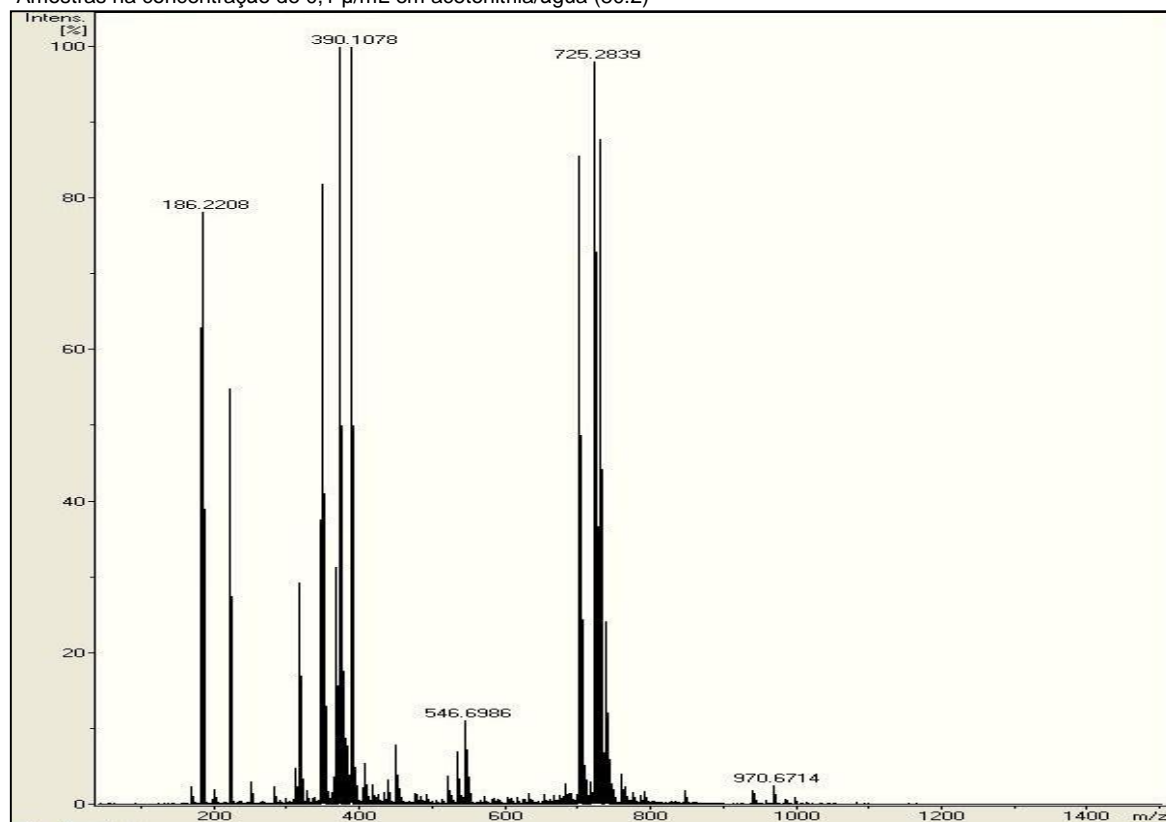
## Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ - composto 16

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 50 MHz

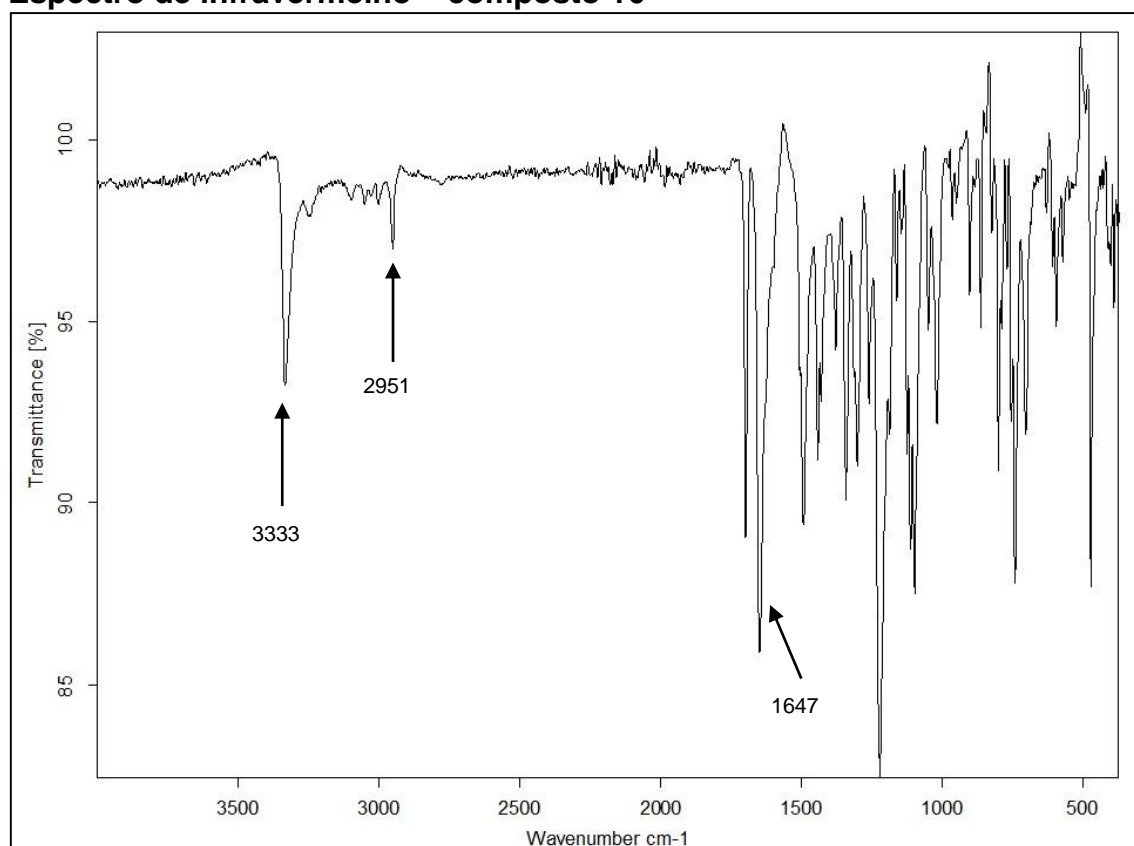


## Espectro de massa- composto 16

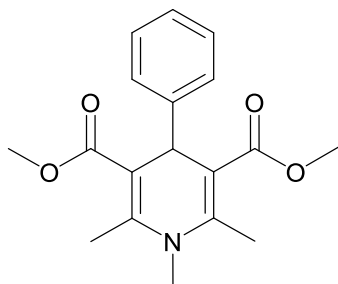
\*Amostras na concentração de 0,1 µ/mL em acetonitrila/água (80:2)



## Espectro de infravermelho – composto 16



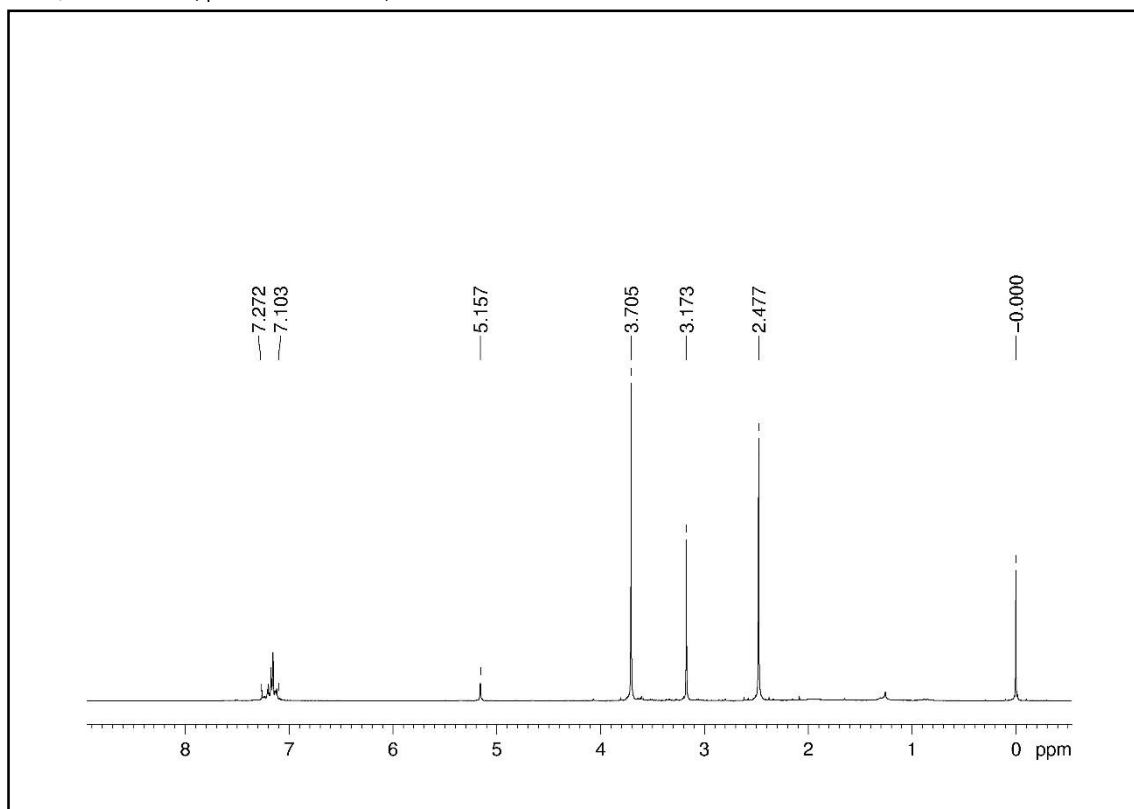
Anexo C: síntese, purificação e caracterização da *N*-metil-di-hidropiridina **14**  
Composto 14: 3,5-dicarboxilato de 4-fenil-1,4-di-hidropiridina-1,2,6-trimetila.



Em um balão de fundo redondo uma amostra da 1,4-di-hidropiridina **15** (1g, 3,3 mmol) foi dissolvida em acetona (6 mL), e em seguida adicionado o NaOH (0,2 g, 4,95 mmol), a mistura foi refluxada por 10 min. Em seguida, a mistura foi resfriada em banho de gelo e tratada com CH<sub>3</sub>I (1,17 g, 0,51 mL, 8,25 mmol) e então foi submetida a agitação por 2 horas a 0 °C. O NaI foi separado, o solvente evaporado e o resíduo foi cromatografado em coluna de sílica gel usando ciclohexano/acetato de etila (4:2) como fase móvel. A primeira fração eluída continha o produto puro, um sólido amarelo (0,46 g, 44% rendimento). **RMN <sup>1</sup>H:** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,27 – 7,10 (m, 5 H, fenil); 5,15 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 3,70 (s, 6H, COCH<sub>3</sub>); 3,17 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2,47 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C:** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 168,3 (2C, C=O); 149,6 (2C, C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>); 145,8 (1C, fenil); 128,1; 126,7; 126,1 (5CH, fenil); 105,9 (2C, C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>); 51,2 (2C, COCH<sub>3</sub>); 37,9 (1C, C<sub>4</sub>); 34,0 (1C, N-CH<sub>3</sub>); 16,4 (2C, CH<sub>3</sub>). IV: ν<sub>max</sub> 2922 cm<sup>-1</sup> (CH, C<sub>4</sub>); 1683 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1126 (N-metil). Q-TOF *m/z* calc, para [M+Na]<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>: 338,1362; encontrado: 338,1336.

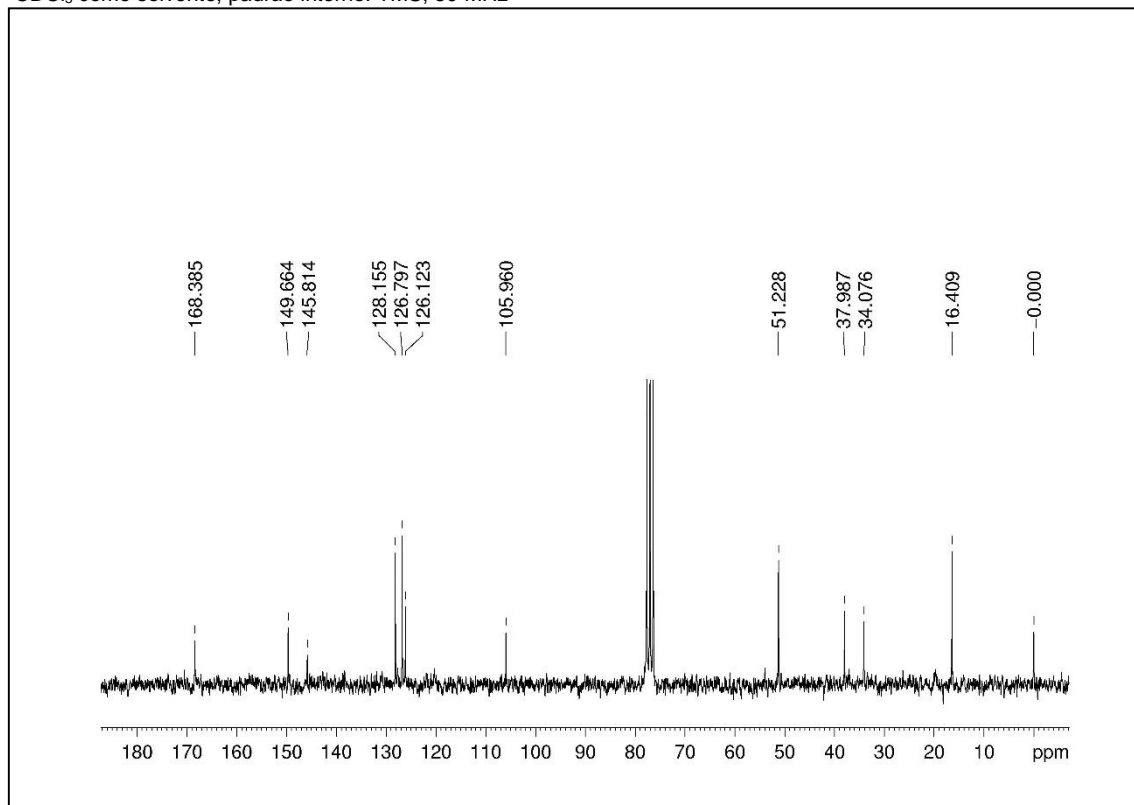
## Espectro de RMN $^1\text{H}$ - composto 14

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 200 MHz



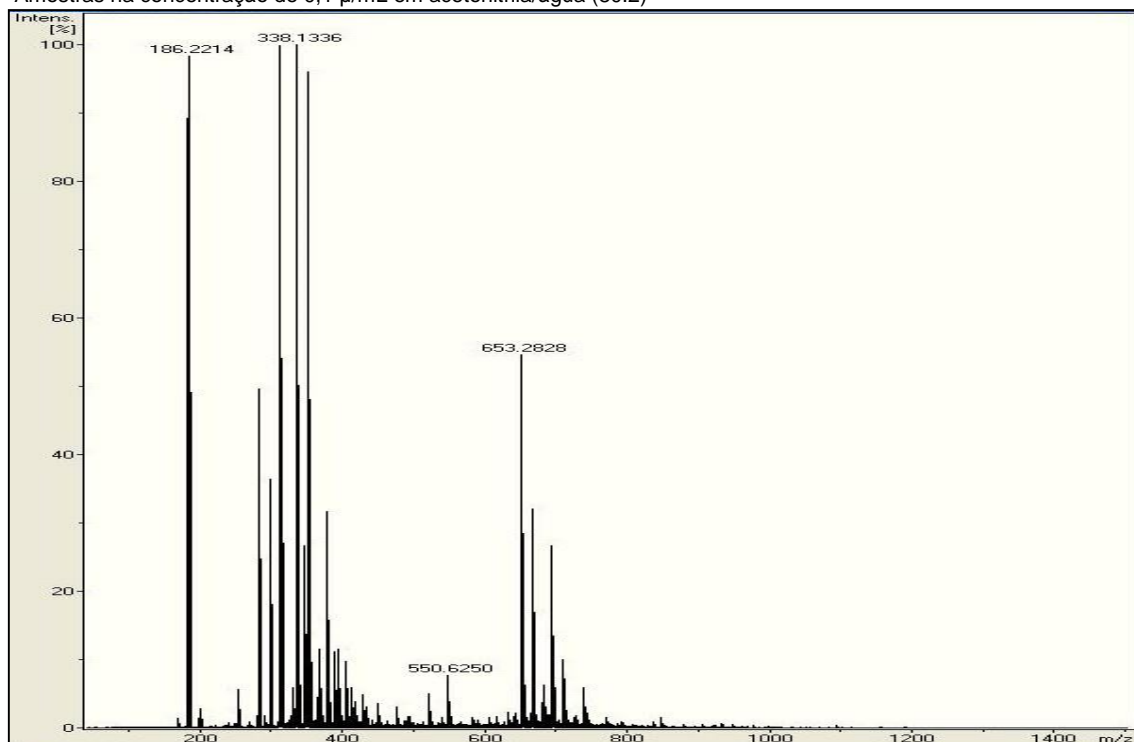
## Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ - composto 14

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 50 MHz

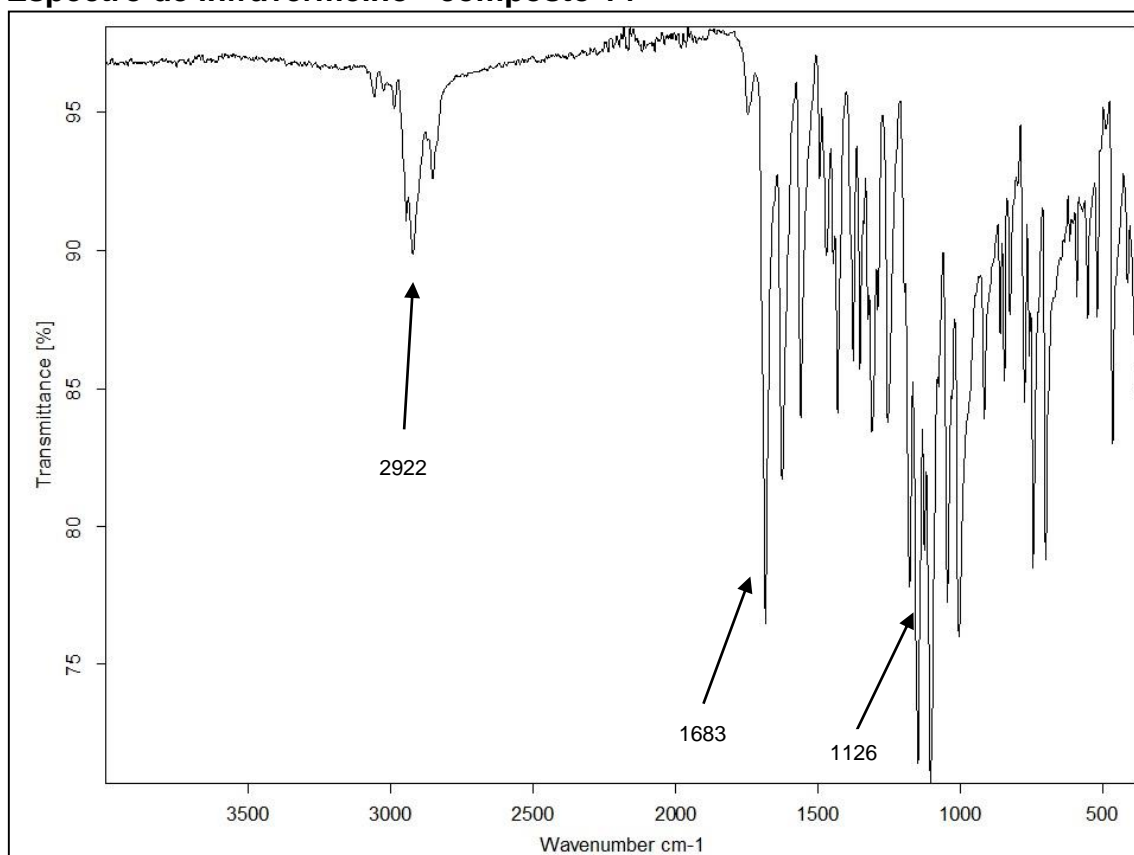


## Espectro de massa- composto 14

\*Amostras na concentração de 0,1 µ/mL em acetonitrila/água (80:2)

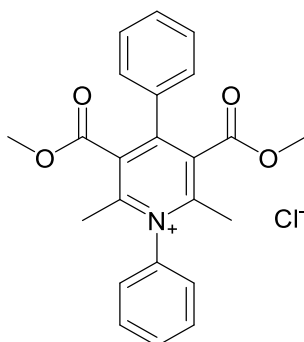


## Espectro de infravermelho - composto 14



Anexo D: síntese, purificação e caracterização dos sais de piridínio **1-6** e piridinas **7** e **8**

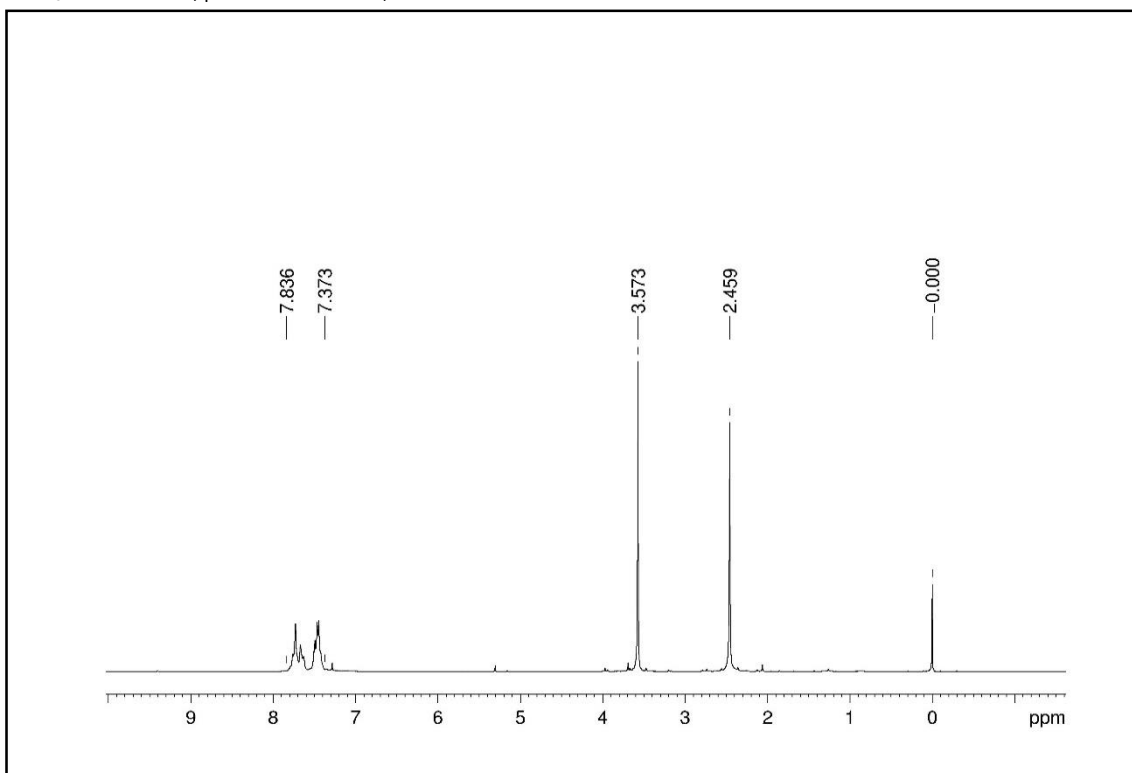
Composto 1: Cloreto de 3,5-bis(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-1,4-difenilpiridínio.



Em um balão de fundo redondo uma amostra da di-hidropiridina **9** (0,15g, 0,39 mmol) foi dissolvida em diclorometano (1,5 mL) e  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  (0,16 g, 0,19 mL, 1,17 mmol) foi adicionado. A mistura foi protegida da luz e agitada a 0 °C por 5 horas. Após o término da reação, o solvente foi evaporado e ao resíduo foi adicionado diclorometano (2 mL) e ácido clorídrico (0,25 mL (36-38% p/p); 3,8 mmol). Esta solução foi particionada com água. A porção orgânica foi concentrada e o resíduo foi cristalizado em éter etílico e lavado com éter etílico frio, obtendo um sal de cloreto na forma de um sólido branco (120 mg, 80% rendimento). **RMN  $^1\text{H}$ :** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,83 – 7,37 (m, 10 H, fenil); 3,57 (s, 6H,  $\text{COCH}_3$ ); 2,45 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$ :** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 164,3 (2C, C=O); 155,1 (1C, C4); 154,8 (2C, C2/C6); 138,5 (2C, C3/C5); 131,9; 131,6; 128,7; 127,5; 125,6 (10CH, fenil); 130,4 (2C, fenil); 53,3 (2C,  $\text{COCH}_3$ ); 20,9 (2C,  $\text{CH}_3$ ). IV:  $\nu_{\text{max}}$  3070  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}^+\text{R}_4$ ); 1739  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{COCH}_3$ ); 1608  $\text{cm}^{-1}$  (C=O). Q-TOF  $m/z$  calc, para  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ ,  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_4^+$ : 376,1543; encontrado: 376,1543.

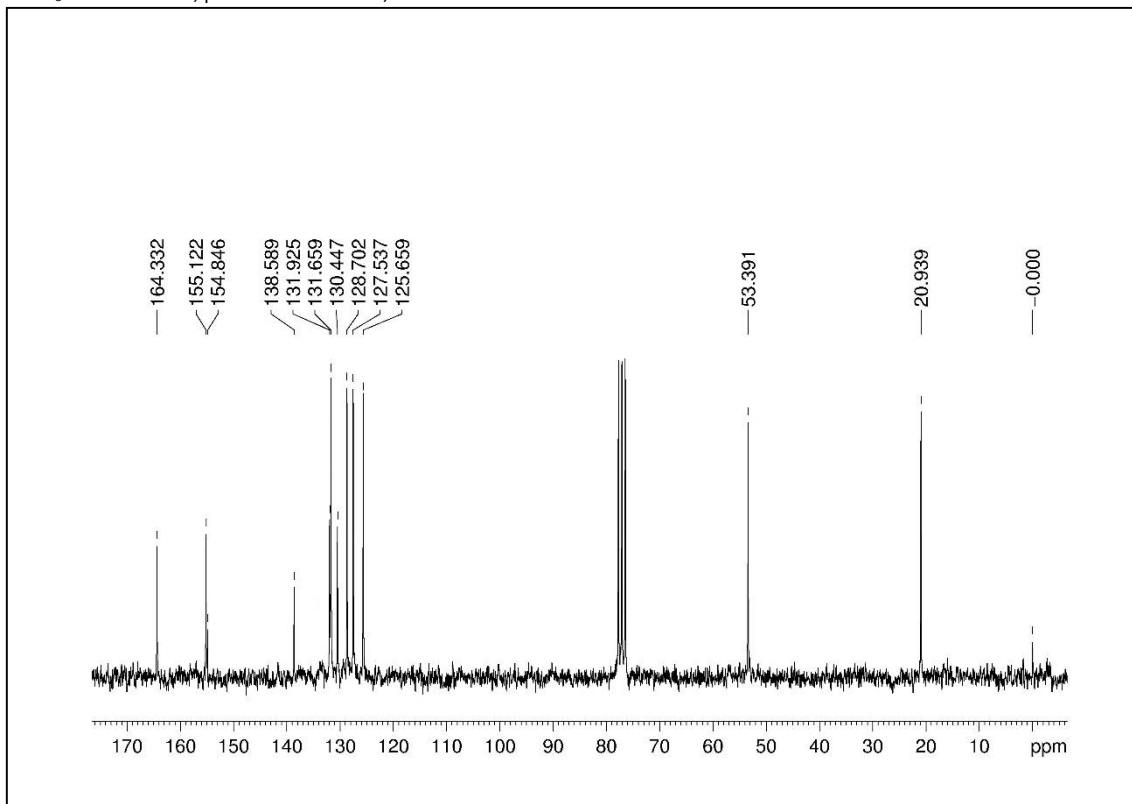
## Espectro de RMN $^1\text{H}$ - composto 1

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 200 MHz



## Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ - composto 1

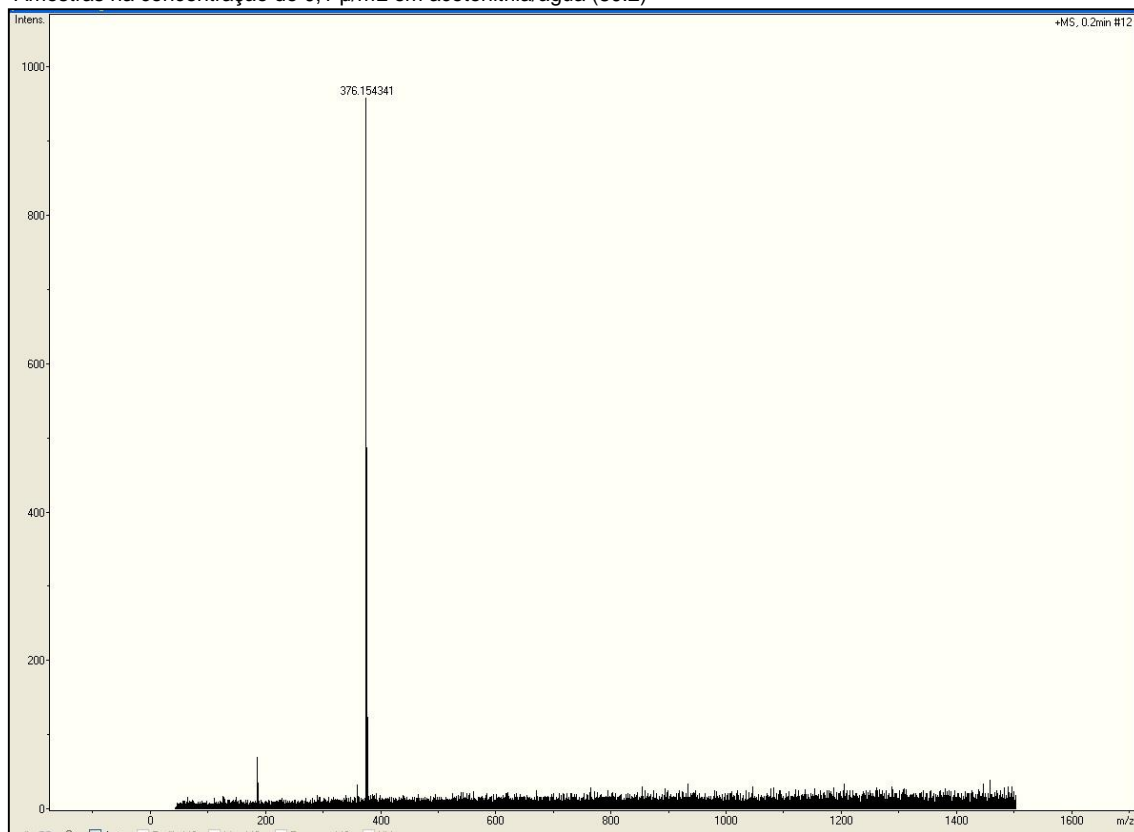
\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 50 MHz



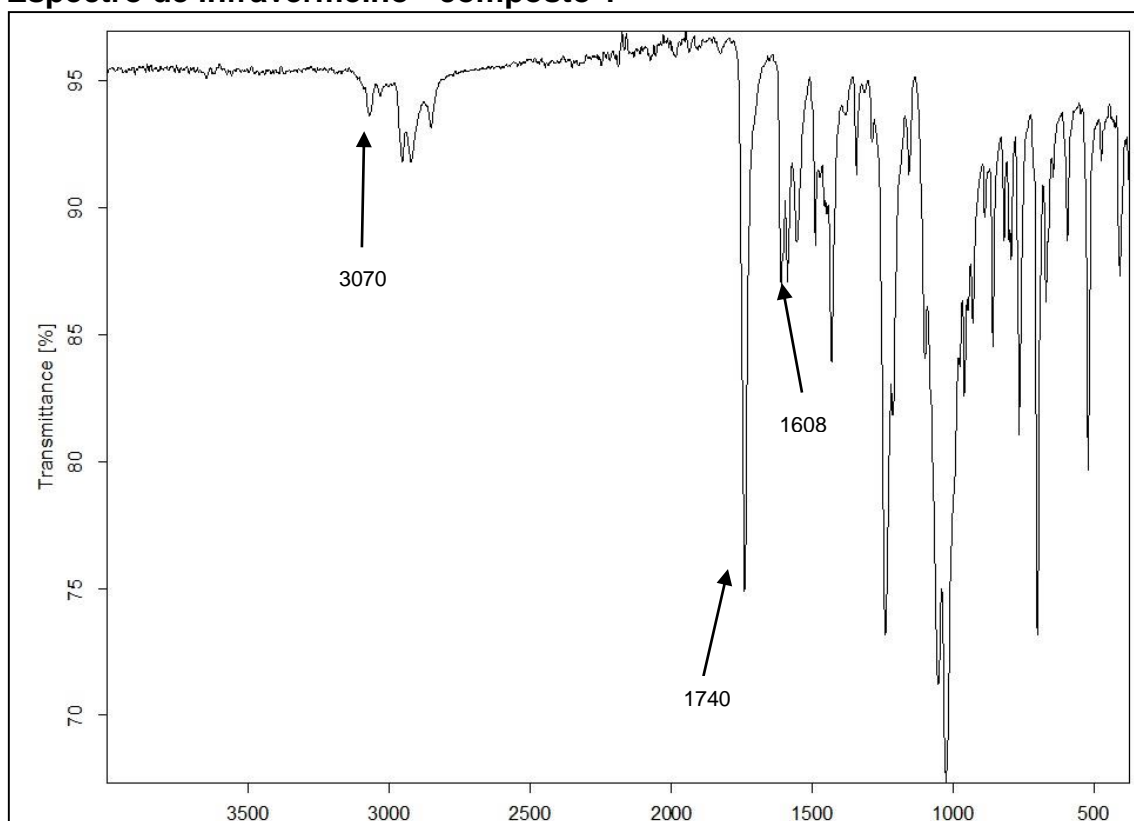


## Espectro de massa- composto 1

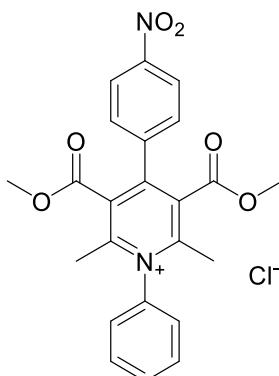
\*Amostras na concentração de 0,1 µ/mL em acetonitrila/água (80:2)



## Espectro de infravermelho - composto 1



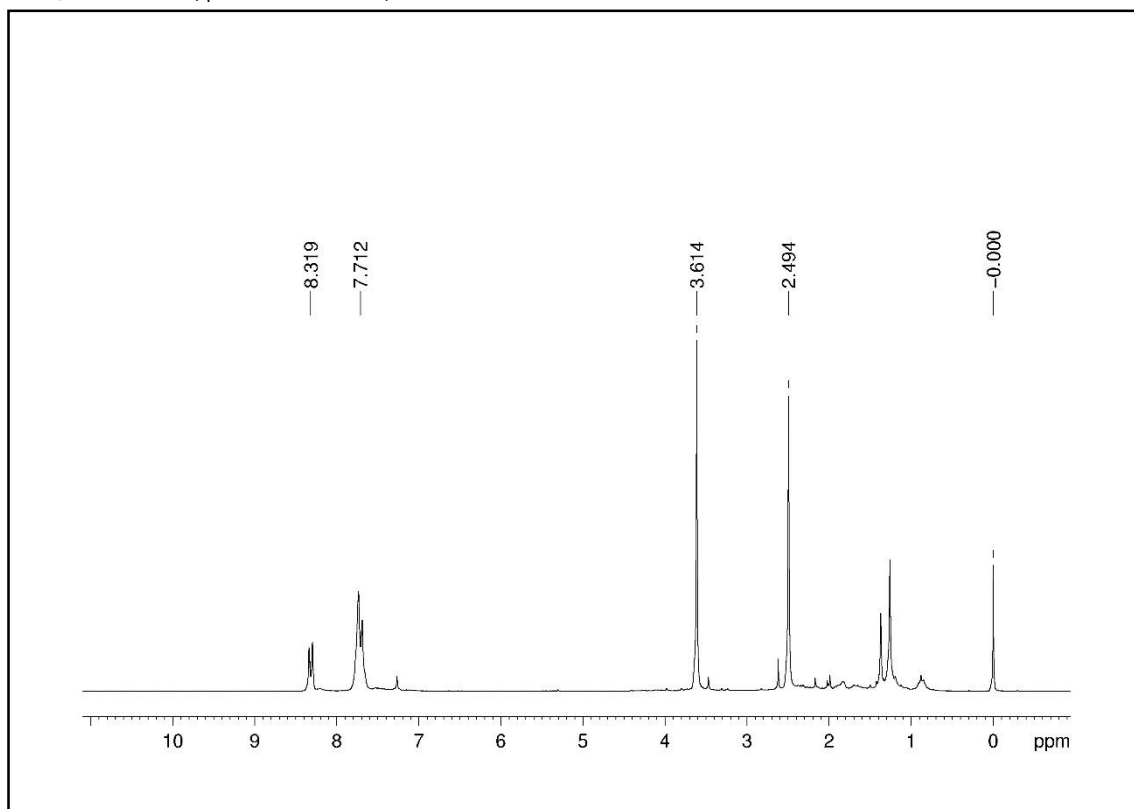
Composto 2: Cloreto de 3,5-bis-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1-fenilpiridínio



Em um balão de fundo redondo uma amostra da di-hidropiridina **10** (0,08 g, 0,19 mmol) foi dissolvida em diclorometano (1 mL), em seguida o  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  (0,08 g, 0,07 mL, 0,57 mmol) foi adicionado. A mistura foi protegida da luz e agitada a 0 °C por 5 horas. Após o término da reação, o solvente foi evaporado e ao resíduo foi adicionado diclorometano (1 mL) e ácido clorídrico (60  $\mu\text{L}$  (36-38% p/p); 1,71 mmol). A solução foi particionada com água. A fração orgânica foi concentrada e o resíduo foi cromatografado com coluna de sílica gel, usando clorofórmio/metanol (12:1) como fase móvel. A última fração eluída teve seu solvente evaporado e o resíduo foi cristalizado com éter etílico a fim de obter o sal de cloreto na forma de um sólido amarelo (32 mg, 40 % rendimento). **RMN  $^1\text{H}$ :** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8,31 (d,  $J=8,5$  Hz, 2 H, fenil); 7,71 (m, 7H, fenil); 3,61 (s, 6H,  $\text{COCH}_3$ ); 2,49 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$ :** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 163,7 (2C,  $\text{C=O}$ ); 156,0 (1C, C4); 152,6 (2C, C2/C6); 140,0 (1C,  $\text{NO}_2$ -fenil); 138,6 (2C, C3/C5); 132,7 (2C, fenil); 132,1; 131,7; 129,2; 125,6; 123,6 (9 $\text{CH}$ , fenil); 53,6 (2C,  $\text{COCH}_3$ ); 21,2 (2C,  $\text{CH}_3$ ). IV:  $\nu_{\text{max}}$  3443  $\text{cm}^{-1}$ ; 2924  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}^+\text{R}_4$ ); 1733  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{COCH}_3$ ); 1607  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ); 1524  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ). Q-TOF  $m/z$  calc, para  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ ,  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6^+$ : 421,1394; encontrado: 421,1318.

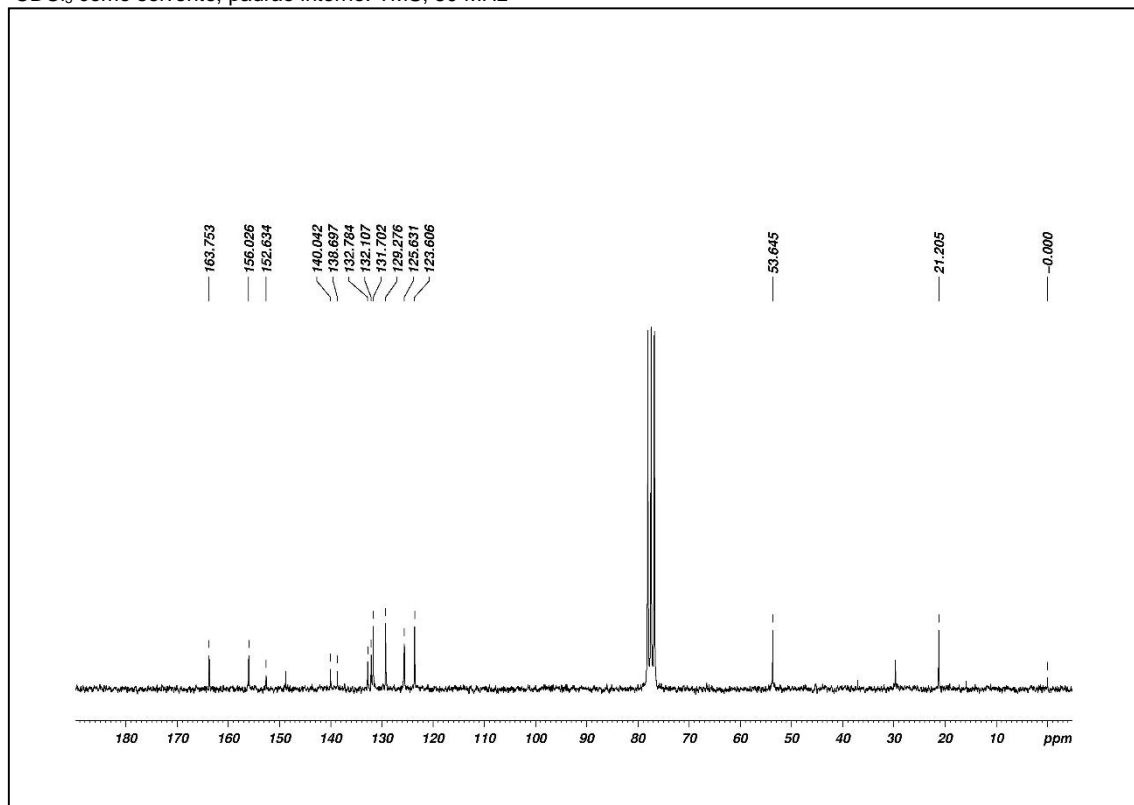
## Espectro de RMN $^1\text{H}$ - composto 2

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 200 MHz



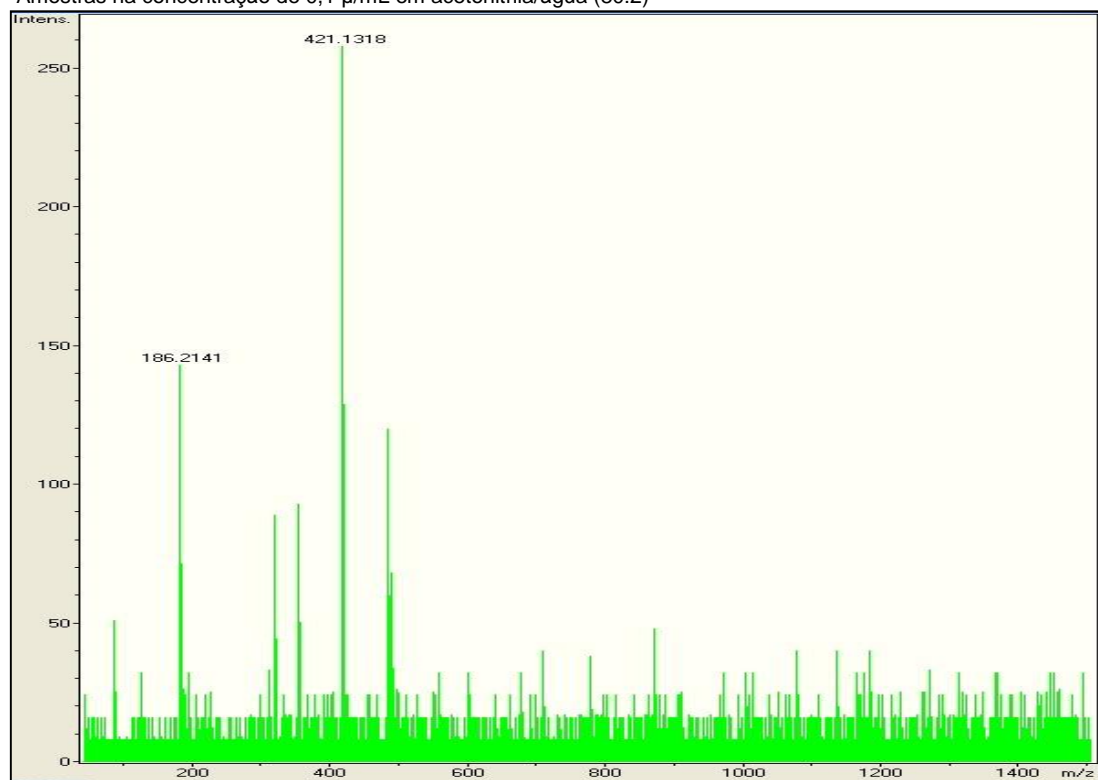
## Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ - composto 2

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 50 MHz

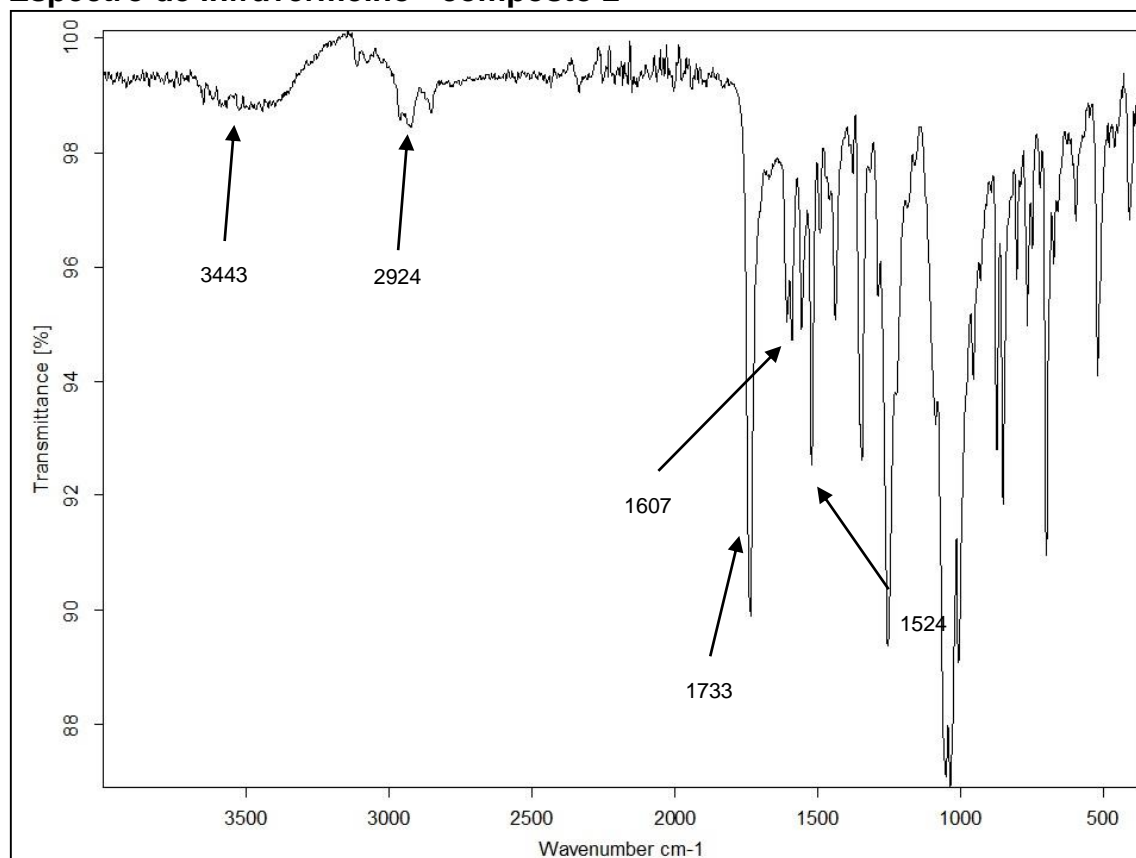


## Espectro de massa- composto 2

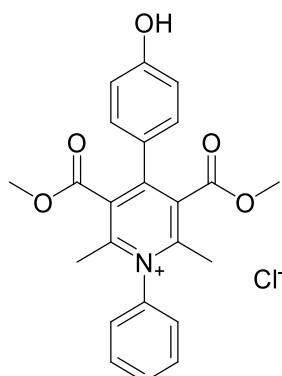
\*Amostras na concentração de 0,1 µ/mL em acetonitrila/água (80:2)



## Espectro de infravermelho - composto 2



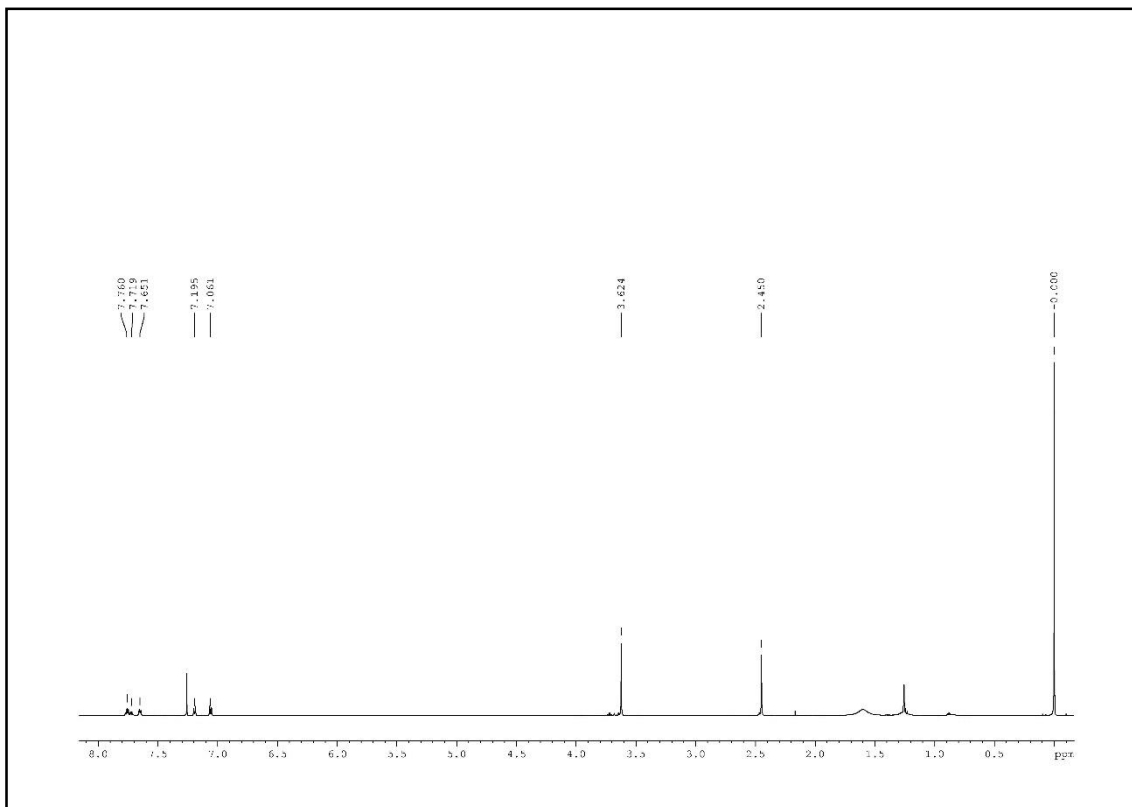
Composto 3: Cloreto de 4-(4-hidroxifenil)-3,5-bis(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-1-fenilpiridínio.



Em um balão de fundo redondo uma amostra da di-hidropiridina **11** (0,1 g, 0,25 mmol) foi dissolvida em diclorometano (2 mL), em seguida o  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  (0,1 g, 0,09 mL, 0,75 mmol) foi adicionado. A mistura foi protegida da luz e agitada a 0 °C por 5 horas. Após o término da reação, o solvente foi evaporado e ao resíduo foi adicionado diclorometano (2 mL) e ácido clorídrico (80  $\mu\text{L}$  (36-38% p/p); 2,25 mmol). A solução foi particionada com água. A fração orgânica foi concentrada e o resíduo foi cristalizado com éter etílico e lavado com éter etílico frio, obtendo assim um sal de cloreto na forma de um sólido amarelo claro (70 mg, 70% rendimento). **RMN  $^1\text{H}$ :** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,76 (t,  $J=7,2$  Hz, 2 H, fenil); 7,71 (t,  $J=7,2$  Hz, 1 H, fenil); 7,65 (d,  $J=5,3$  Hz, 1 H, fenil); 7,19 (d,  $J=8,6$  Hz, 2 H, fenil); 7,06 (d,  $J=8,6$  Hz, 2 H, fenil); 3,62 (s, 6H,  $\text{COCH}_3$ ); 2,45 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$ :** (50 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm) 165,4 (2C,  $\text{C=O}$ ); 160,7 (1C, OH-fenil); 155,4 (1C, C4); 153,7 (2C, C2/C6); 139,4 (2C, C3/C5); 132,4; 131,9; 129,8; 126,7; 117,1 (9 $\text{CH}$ , fenil); 124,5 (2C, fenil); 54,5 (2C,  $\text{COCH}_3$ ); 21,6 (2C,  $\text{CH}_3$ ). IV:  $\nu_{\text{max}}$  3359  $\text{cm}^{-1}$  (-OH); 3010  $\text{cm}^{-1}$ ; 2920  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}^+\text{R}_4$ ); 1731  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{COCH}_3$ ); 1583  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ). Q-TOF  $m/z$  calc, para  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ ,  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_5^+$ : 392,1492; encontrado: 392,1454.

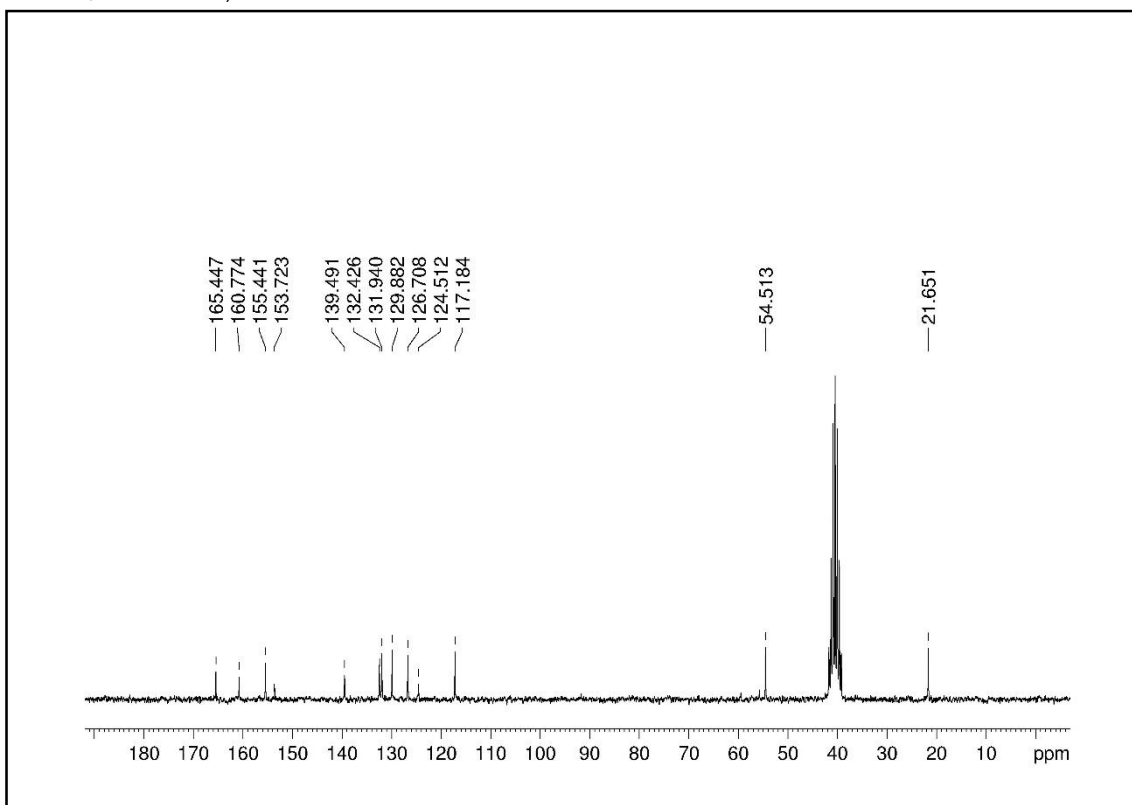
### Espectro de RMN $^1\text{H}$ - composto 3

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 200 MHz



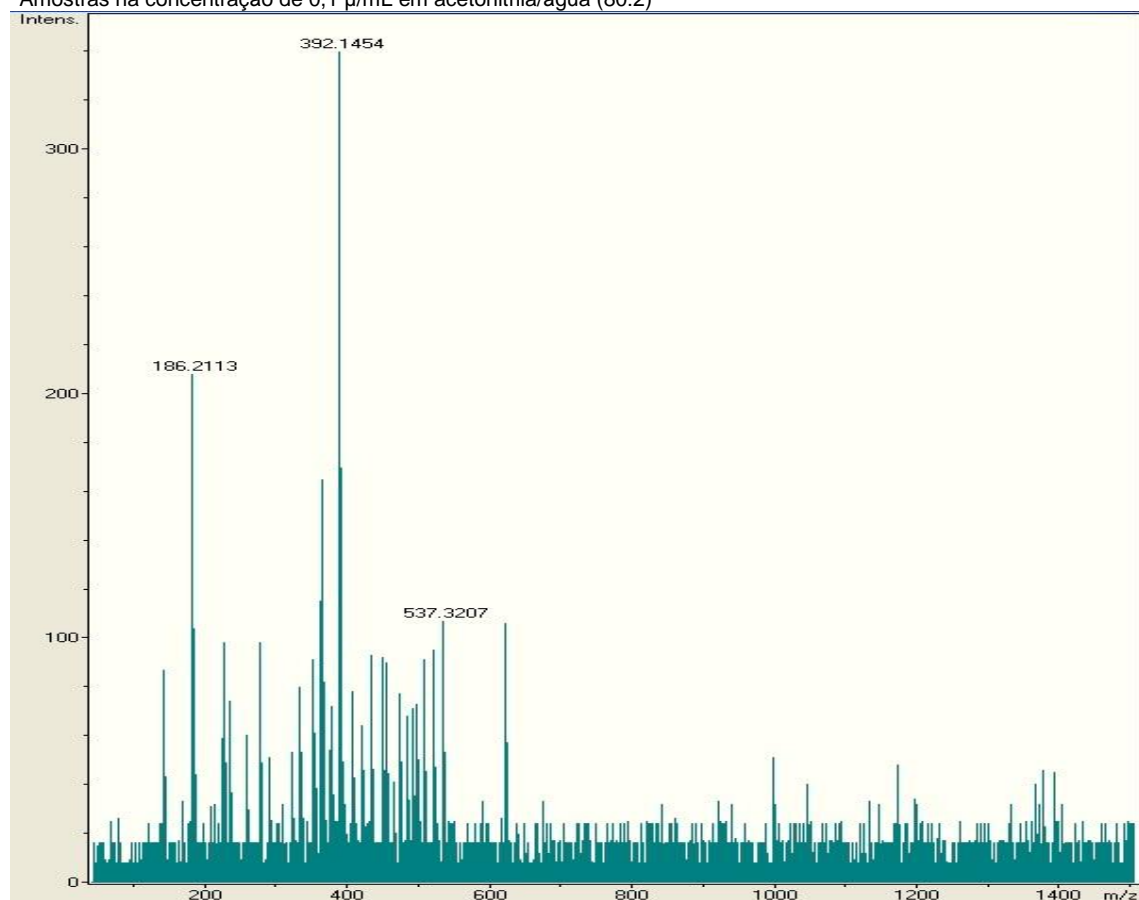
### Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ - composto 3

\* $\text{DMSO-d}_6$  como solvente, 50 MHz

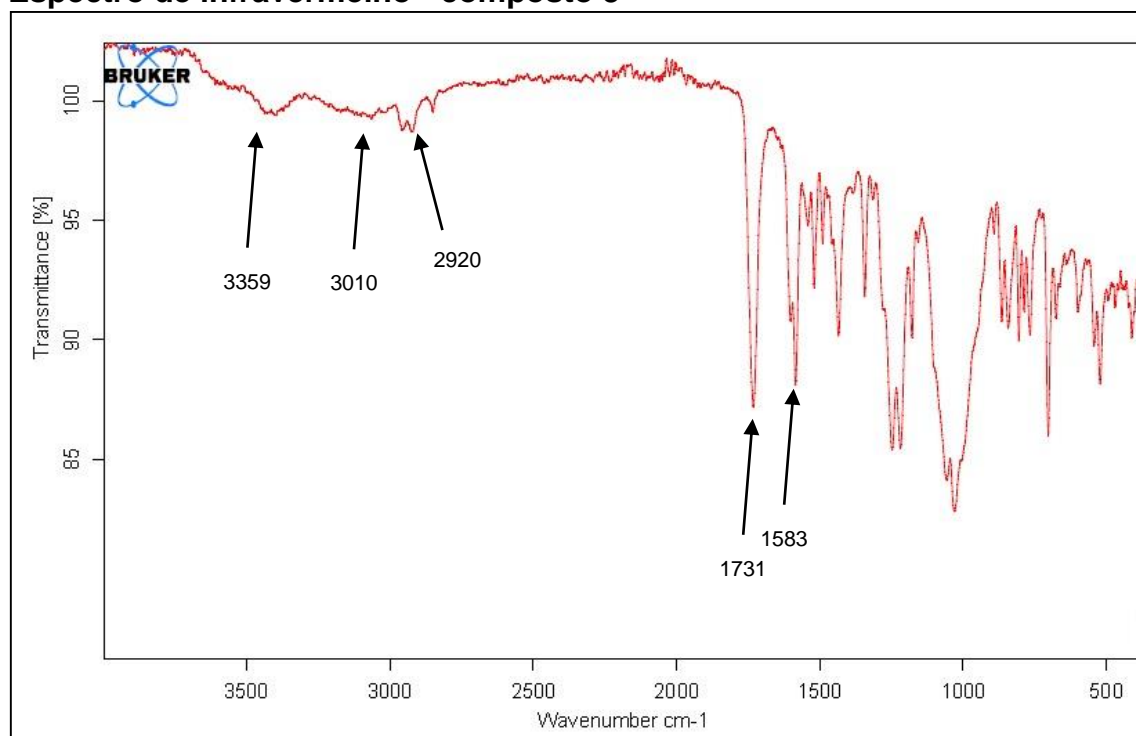


### Espectro de massa- composto 3

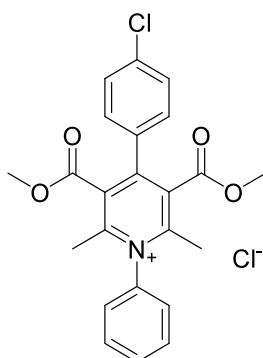
\*Amostras na concentração de 0,1 µ/mL em acetonitrila/água (80:2)



### Espectro de infravermelho - composto 3



Composto 4: Cloreto de 4-(4-clorofenil) -3,5-bis(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-1-fenilpiridínio.

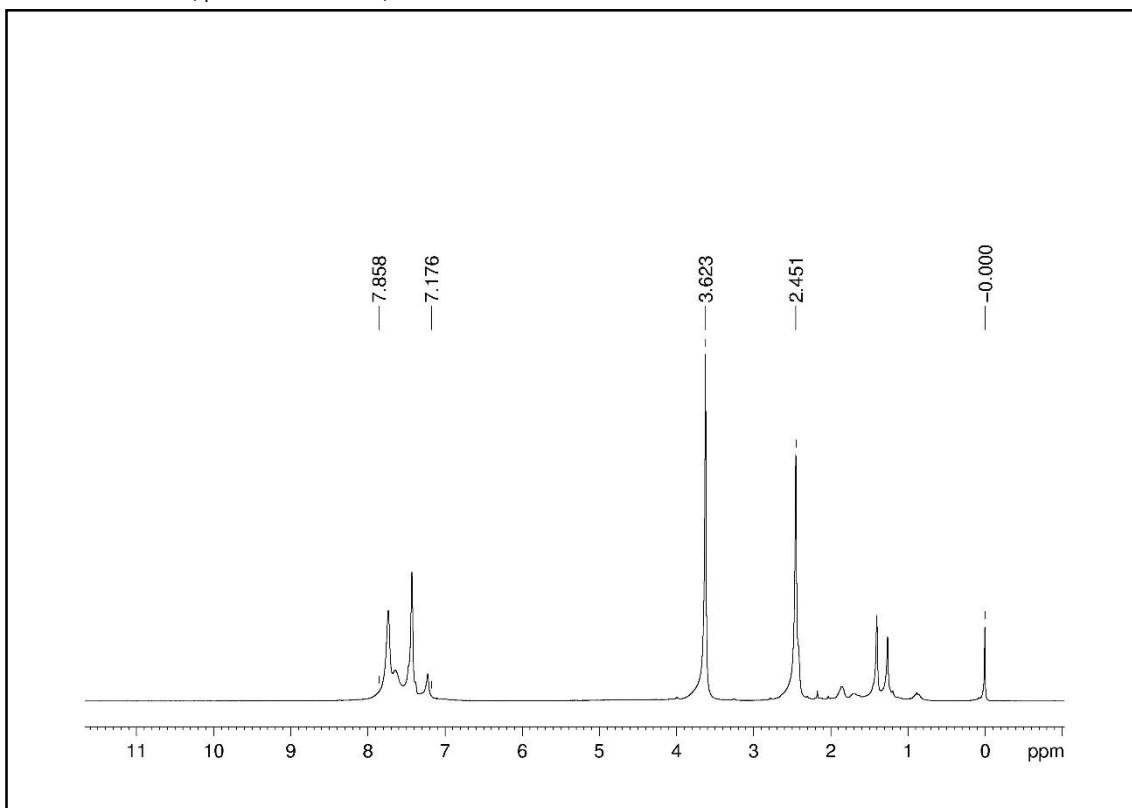


Em um balão de fundo redondo uma amostra da di-hidropiridina **12** (0,14 g, 0,34 mmol) foi dissolvida em diclorometano (2 mL), em seguida o  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  (0,14 g, 0,12 mL, 1,02 mmol) foi adicionado. A mistura foi protegida da luz e agitada a 0 °C por 5 horas. O solvente foi evaporado e ao resíduo foi adicionado diclorometano (2 mL) e ácido clorídrico (120  $\mu\text{L}$  (36-38% p/p); 2,04 mmol). A solução foi particionada com água. A fração orgânica foi concentrada e o resíduo foi cromatografado com coluna de sílica gel, usando clorofórmio/metanol (12:1) como fase móvel. A última fração eluída teve seu solvente evaporado e o resíduo foi cristalizado com éter etílico a fim de obter o sal de cloreto na forma de um sólido amarelo (61,6 mg, 44 % rendimento). **RMN  $^1\text{H}$ :** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,85 – 7,17 (m, 9H, fenil); 3,62 (s, 6H,  $\text{COCH}_3$ ); 2,45 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$ :** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 162,8 (2C,  $\text{C}=\text{O}$ ); 154,0 (1C, C4); 152,3 (2C, C2/C6); 137,3 (2C, C3/C5); 135,5 (1C, Cl-fenil); 131,7 (2C, fenil); 130,8; 130,4; 127,9; 127,7; 124,6 (9CH, fenil); 52,3 (2C,  $\text{COCH}_3$ ); 19,7 (2C,  $\text{CH}_3$ ). IV:  $\nu_{\text{max}}$  3424  $\text{cm}^{-1}$ ; 2927  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}^+\text{R}_4$ ); 1739  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{COCH}_3$ ); 1603  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1031  $\text{cm}^{-1}$  (-Cl). Q-TOF  $m/z$  calc, para  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ ,  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClNO}_4^+$ : 410,1153; encontrado: 410,1105.



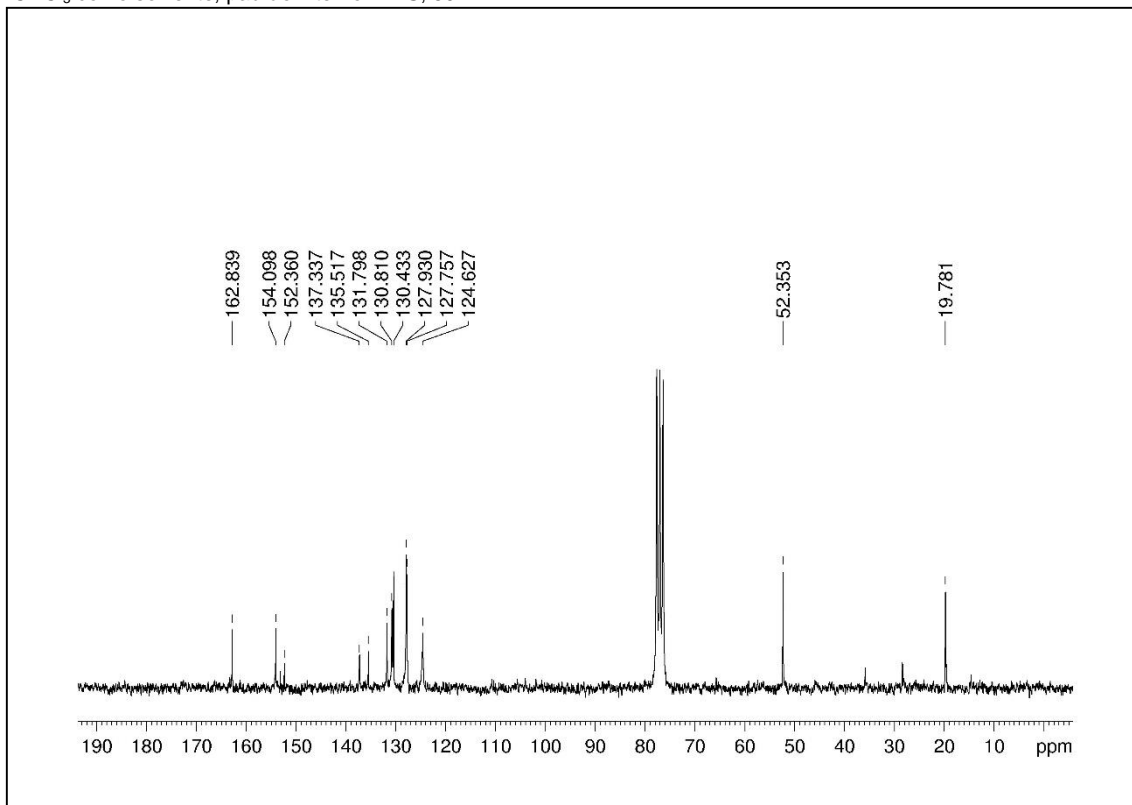
### Espectro de RMN $^1\text{H}$ - composto 4

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 200 MHz



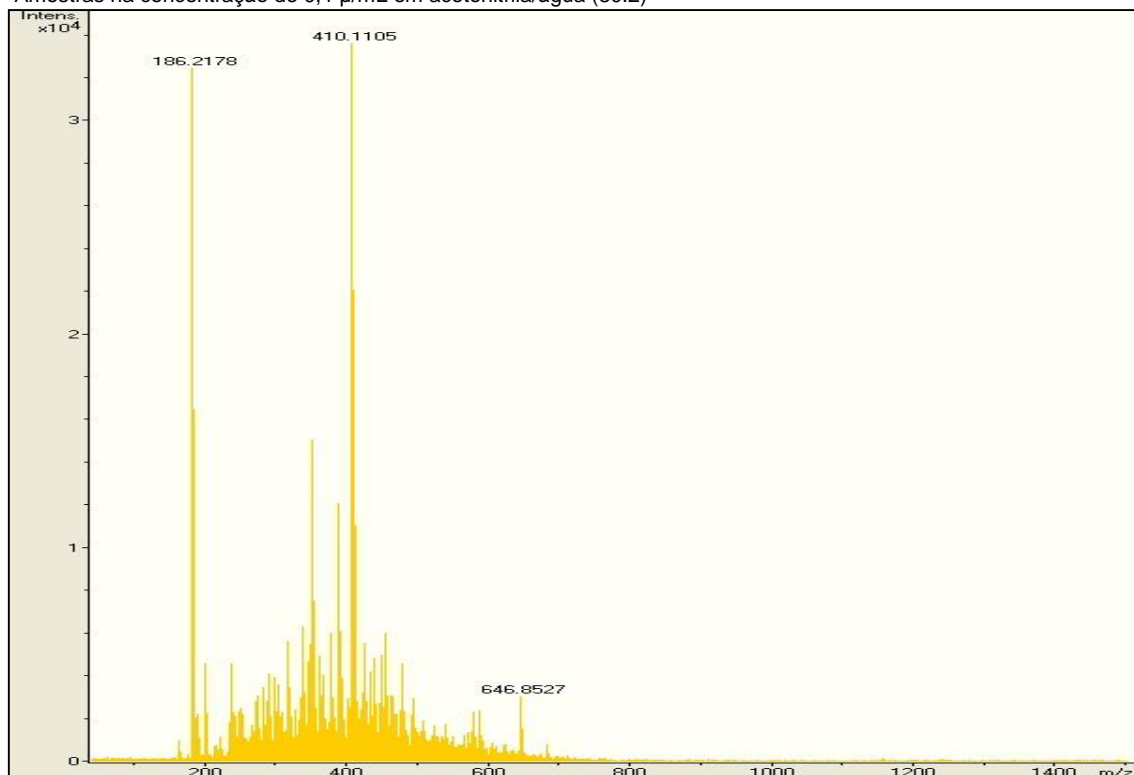
### Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ - composto 4

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 50 MHz

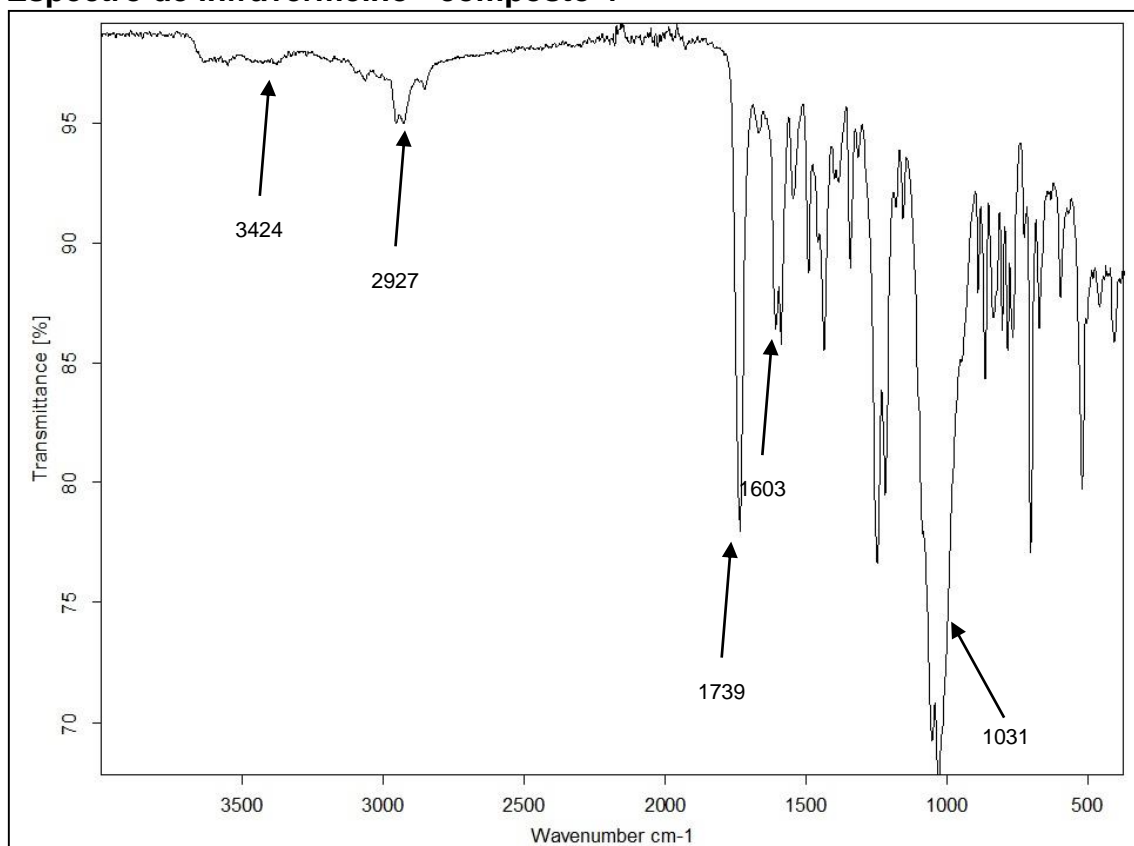


## Espectro de massa- composto 4

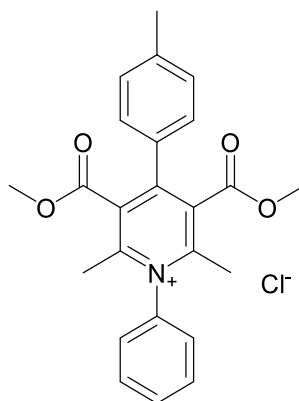
\*Amostras na concentração de 0,1 µ/mL em acetonitrila/água (80:2)



## Espectro de infravermelho - composto 4



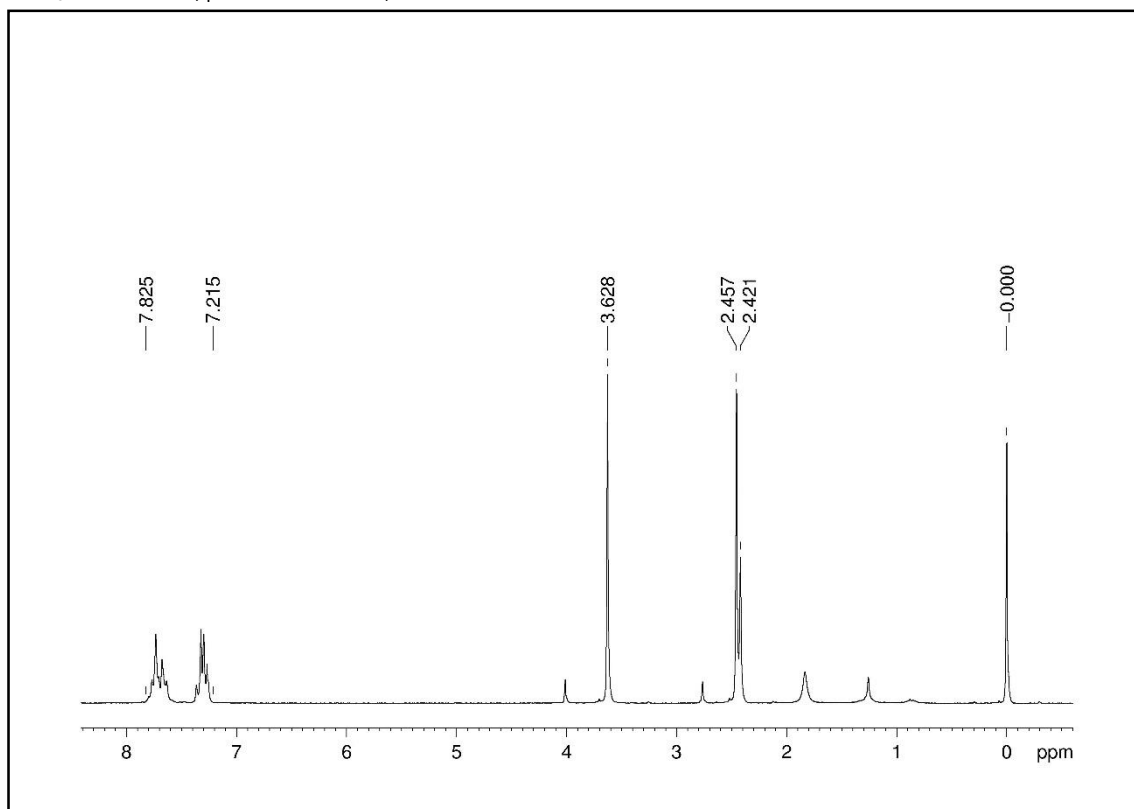
Composto 5: Cloreto de 3,5-bis(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(4-metilfenil) -1-fenilpiridínio.



Em um balão de fundo redondo uma amostra da di-hidropiridina **13** (0,1 g, 0,25 mmol) foi dissolvida em diclorometano (2 mL), em seguida o  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  (0,1 g, 0,09 mL, 0,75 mmol) foi adicionado. A mistura foi protegida da luz e agitada a 0 °C por 5 horas. O solvente foi evaporado e ao resíduo foi adicionado diclorometano (2 mL) e ácido clorídrico (80  $\mu\text{L}$  (36-38% p/p); 1,5 mmol). A solução foi particionada com água. A fração orgânica foi concentrada e o resíduo foi cromatografado em coluna de sílica gel, usando clorofórmio/metanol (11:2) como fase móvel. A última fração eluída teve seu solvente evaporado e o resíduo foi cristalizado com éter etílico a fim de obter o sal de cloreto na forma de um sólido amarelo claro (55 mg, 55 % rendimento). **RMN  $^1\text{H}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,82 – 7,21 (m, 9H, fenil); 3,62 (s, 6H,  $\text{COCH}_3$ ); 2,45 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 2,42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$ :** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 164,6 (2C,  $\text{C=O}$ ); 155,1 (1C, C4); 154,7 (2C, C2/C6); 140,9 (1C,  $\text{CH}_3$  –fenil); 138,6 (2C, C3/C5); 133,3 (2C, fenil); 131,9; 131,6; 129,4; 127,5; 125,7 (9CH, fenil); 53,4 (2C,  $\text{COCH}_3$ ); 21,4 (1C,  $\text{CH}_3$ ); 20,9 (2C,  $\text{CH}_3$ ). IV:  $\nu_{\text{max}}$  3460  $\text{cm}^{-1}$ ; 2931  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}^+\text{R}_4$ ); 1731  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{COCH}_3$ ); 1606  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ). Q-TOF  $m/z$  calc, para  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ ,  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_4^+$ : 390,1699; encontrado: 390,1675.

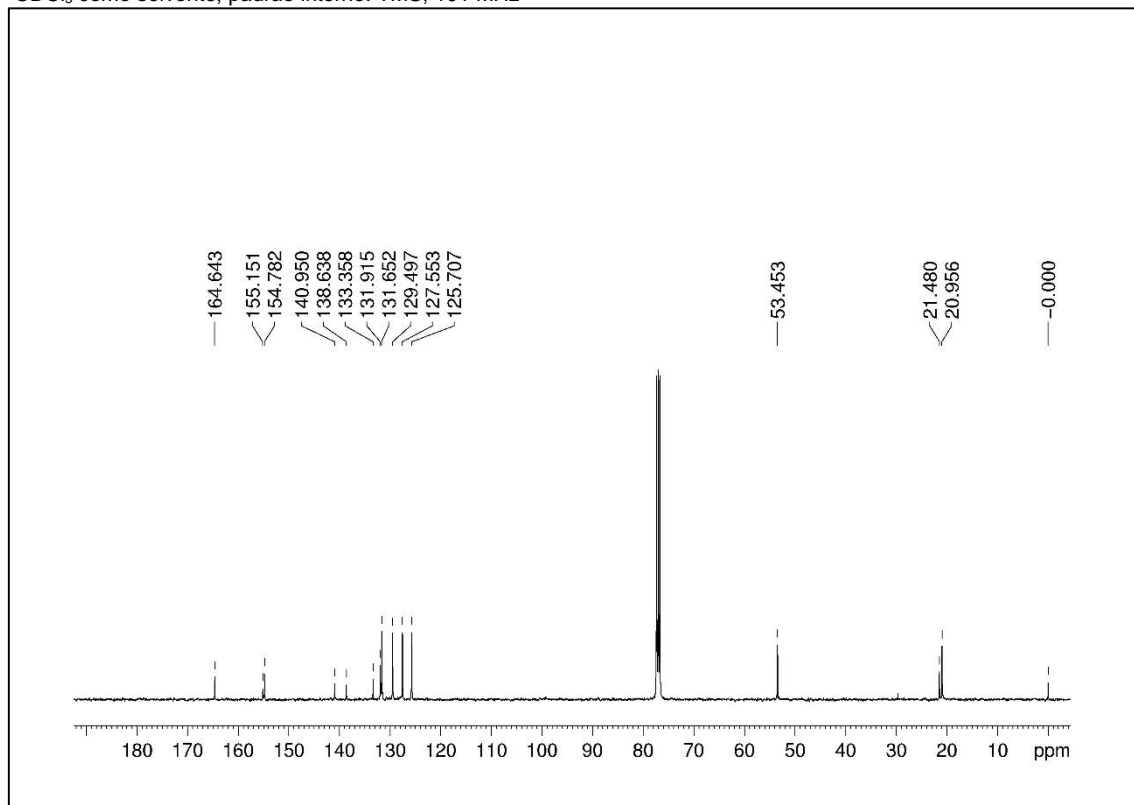
### Espectro de RMN $^1\text{H}$ - composto 5

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 400 MHz



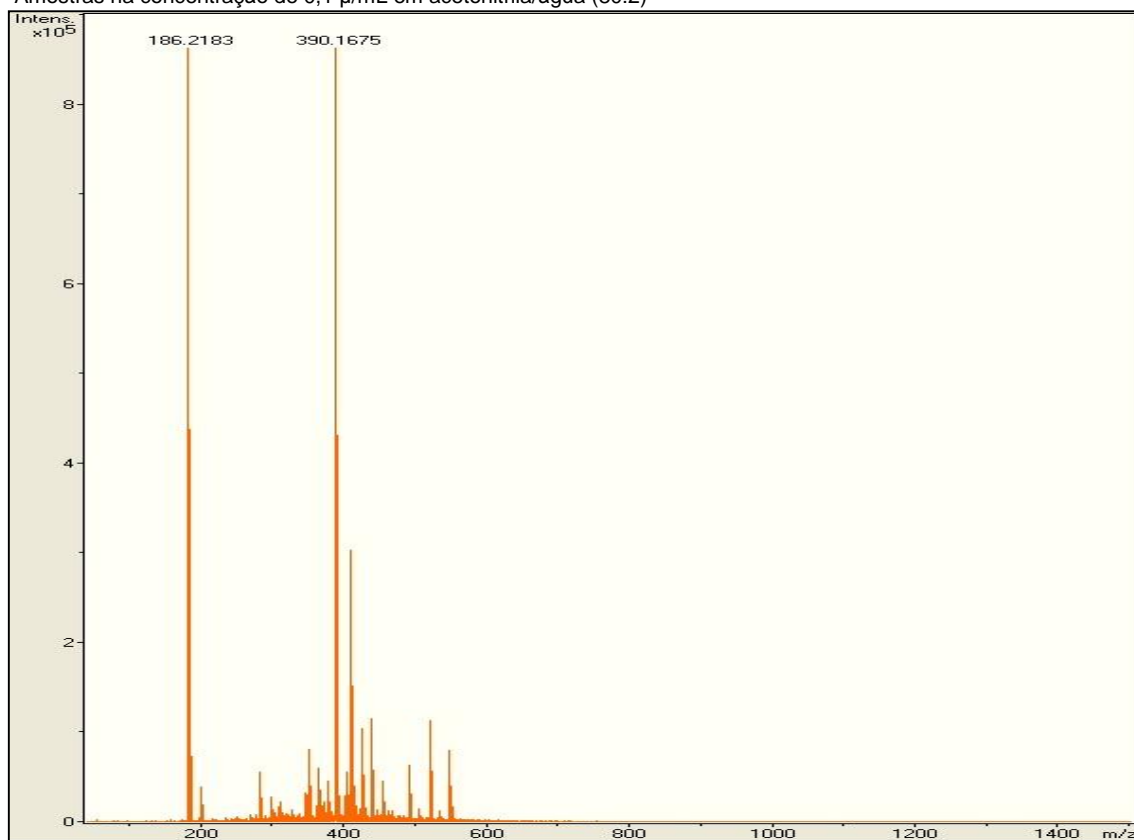
### Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ - composto 5

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 101 MHz

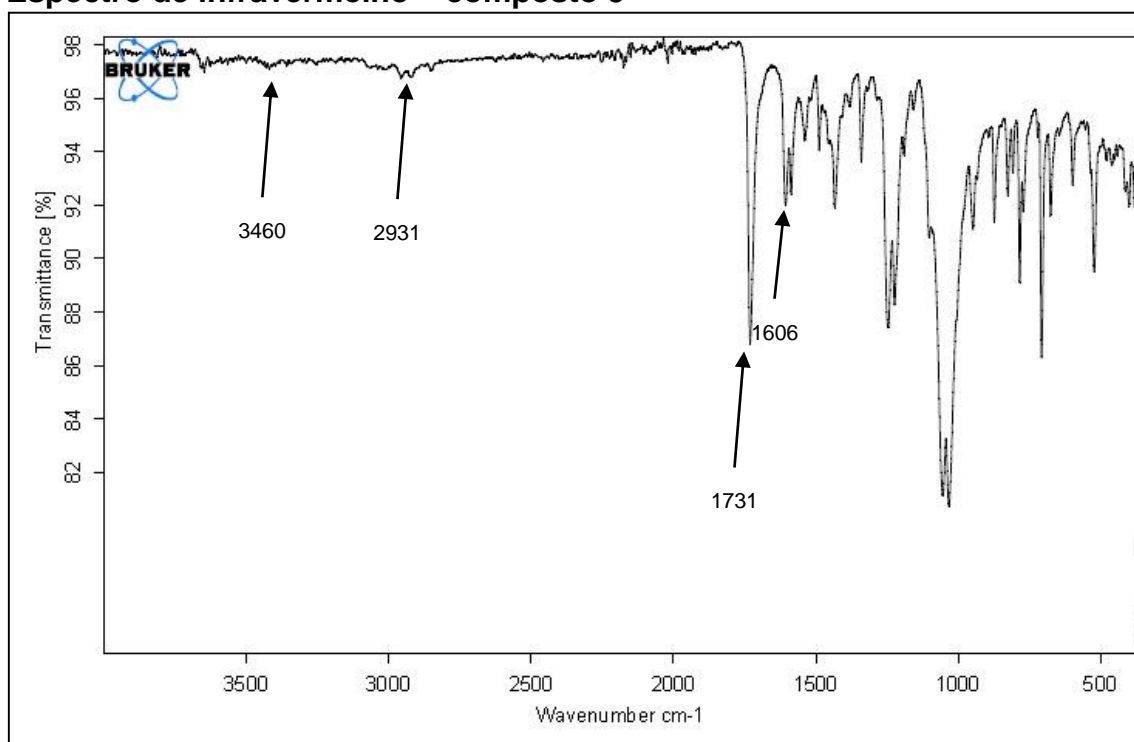


## Espectro de massa- composto 5

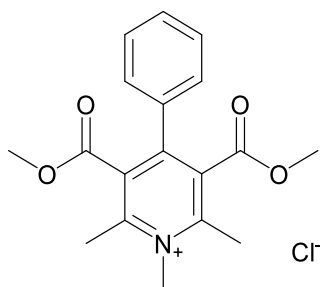
\*Amostras na concentração de 0,1 µ/mL em acetonitrila/água (80:2)



## Espectro de infravermelho – composto 5



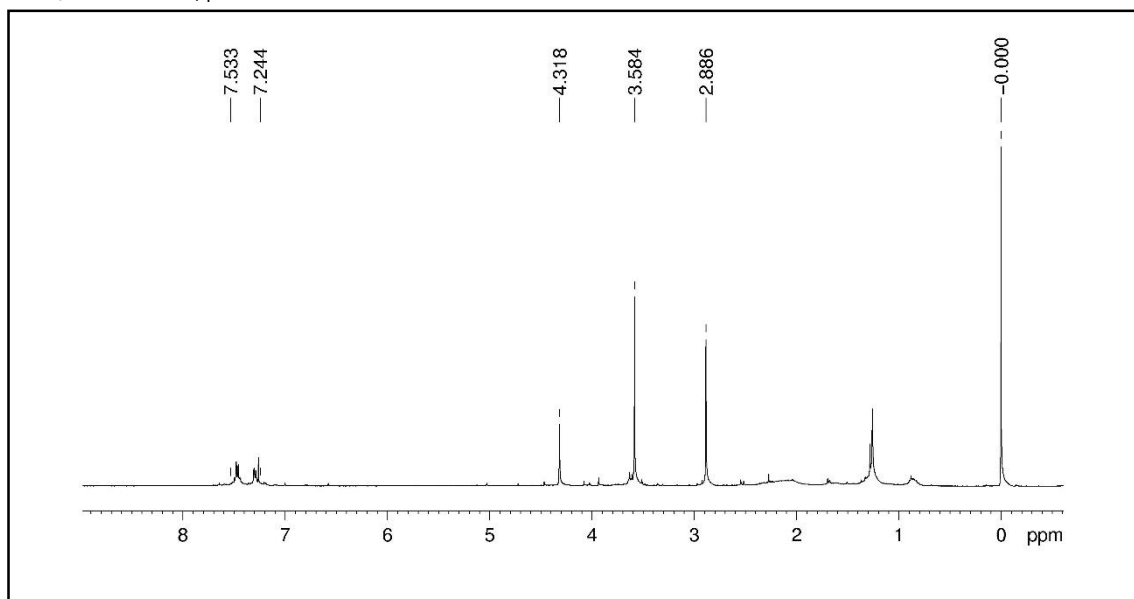
Composto 6: Cloreto de 3,5-bis(metoxycarbonil)-1,2,6-trimetil-4-fenilpiridínio.



Em um balão de fundo redondo uma amostra da di-hidropiridina **14** (53 mg, 0,16 mmol) foi dissolvida em diclorometano (1,5 mL), em seguida o  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  (0,068 mg, 0,059 mL, 0,48 mmol) foi adicionado. A mistura foi protegida da luz e agitada a 0 °C por 5 horas. O solvente foi evaporado e ao resíduo foi adicionado diclorometano (1,5 mL) e ácido clorídrico (56  $\mu\text{L}$  (36-38% p/p; 0,96 mmol). A solução foi particionada com água. A fração orgânica foi concentrada e o resíduo foi cromatografado em coluna de sílica gel, usando clorofórmio/metanol (11:2) como fase móvel. A última fração eluída teve seu solvente evaporado e o resíduo foi cristalizado com éter etílico, a fim de obter o sal de cloreto na forma de um sólido amarelo (31 mg, 60 % rendimento). **RMN  $^1\text{H}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,53 (m, 3H, fenil); 7,24 (dd,  $J=7,5$  Hz, 2H, fenil); 4,31 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ); 3,58 (s, 6H,  $\text{COCH}_3$ ); 2,88 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$ :** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 164,4 (2C,  $\text{C=O}$ ); 154,6 (1C, C4); 152,9 (2C, C2/C6); 133,4 (2C, C3/C5); 133,2 (1C, fenil); 130,5; 128,7; 127,4 (5 $\text{CH}$ , fenil); 53,4 (2C,  $\text{COCH}_3$ ); 29,7 (1C,  $\text{NCH}_3$ ); 20,2 (2C,  $\text{CH}_3$ ). IV:  $\nu_{\text{max}}$  3324  $\text{cm}^{-1}$ ; 2924  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}^+\text{R}_4$ ); 1735  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{COCH}_3$ ); 1611  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ). Q-TOF  $m/z$  calc, para  $[\text{M-Cl}]^+$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4^+$ : 314,1386; encontrado: 314,1286.

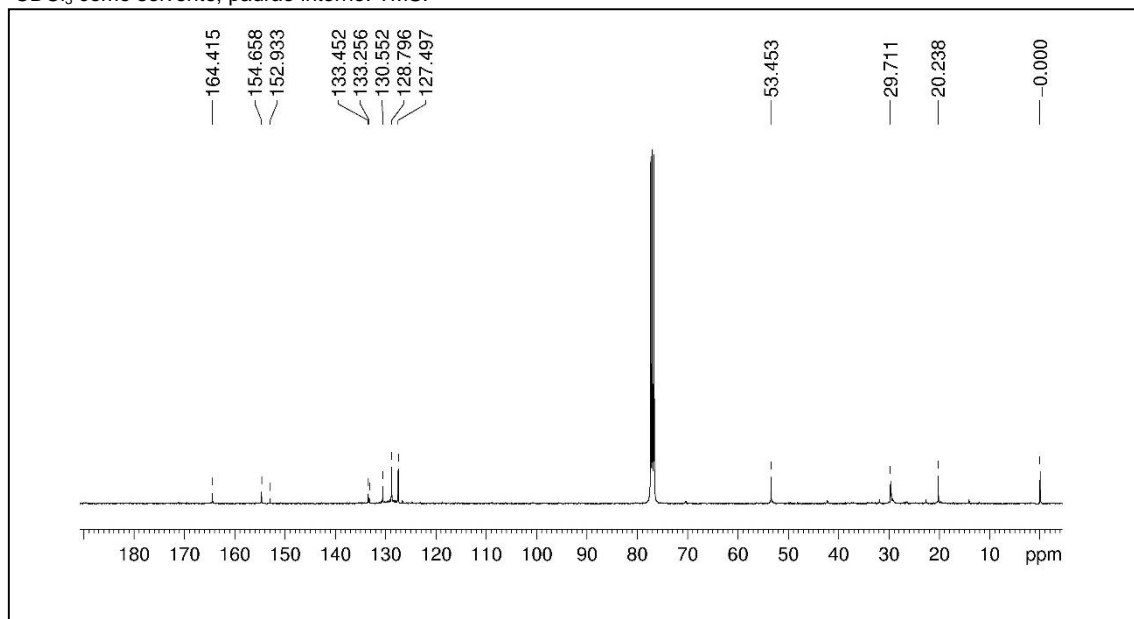
### Espectro de RMN $^1\text{H}$ - composto 6

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS.



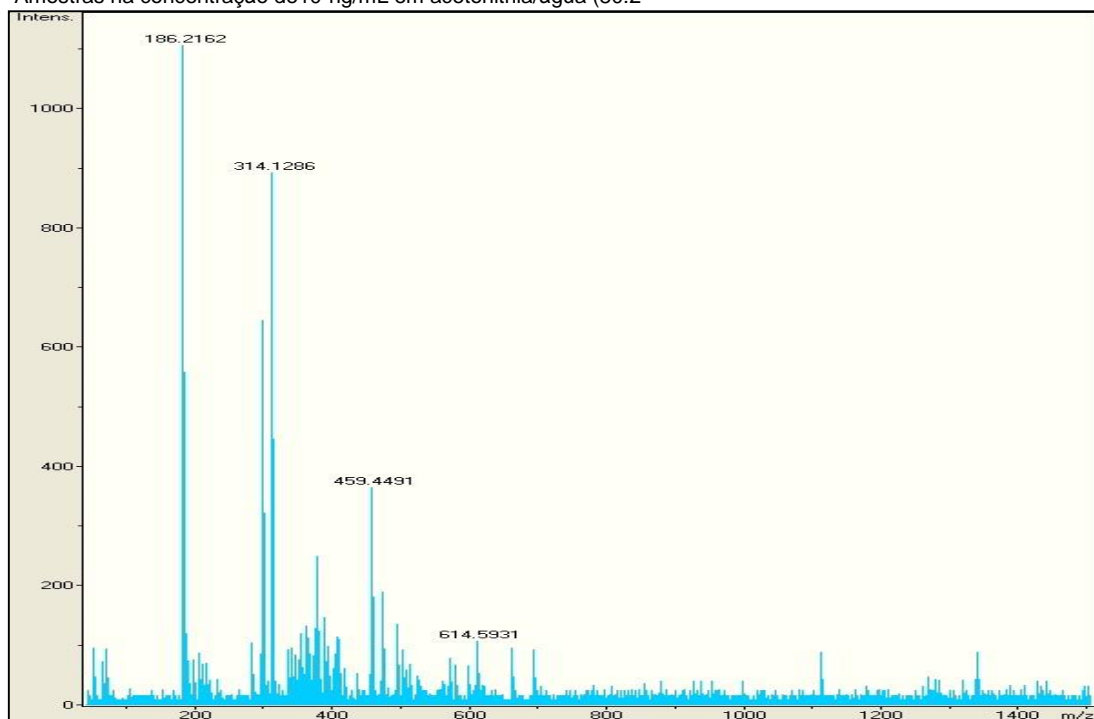
### Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ - composto 6

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS.

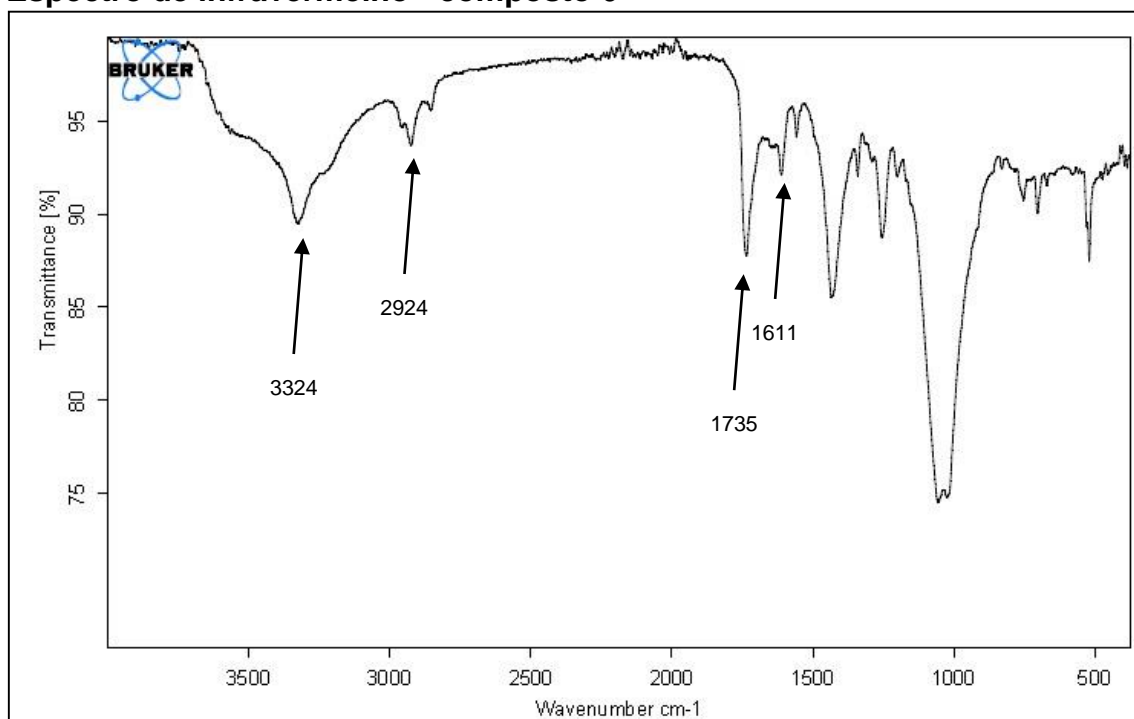


## Espectro de massa- composto 6

\*Amostras na concentração de  $10^2$  ng/mL em acetonitrila/água (80:2)

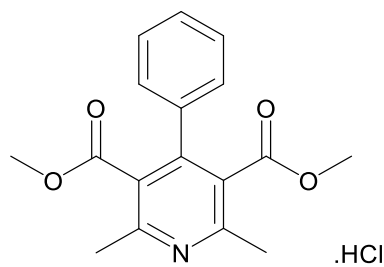


## Espectro de infravermelho - composto 6





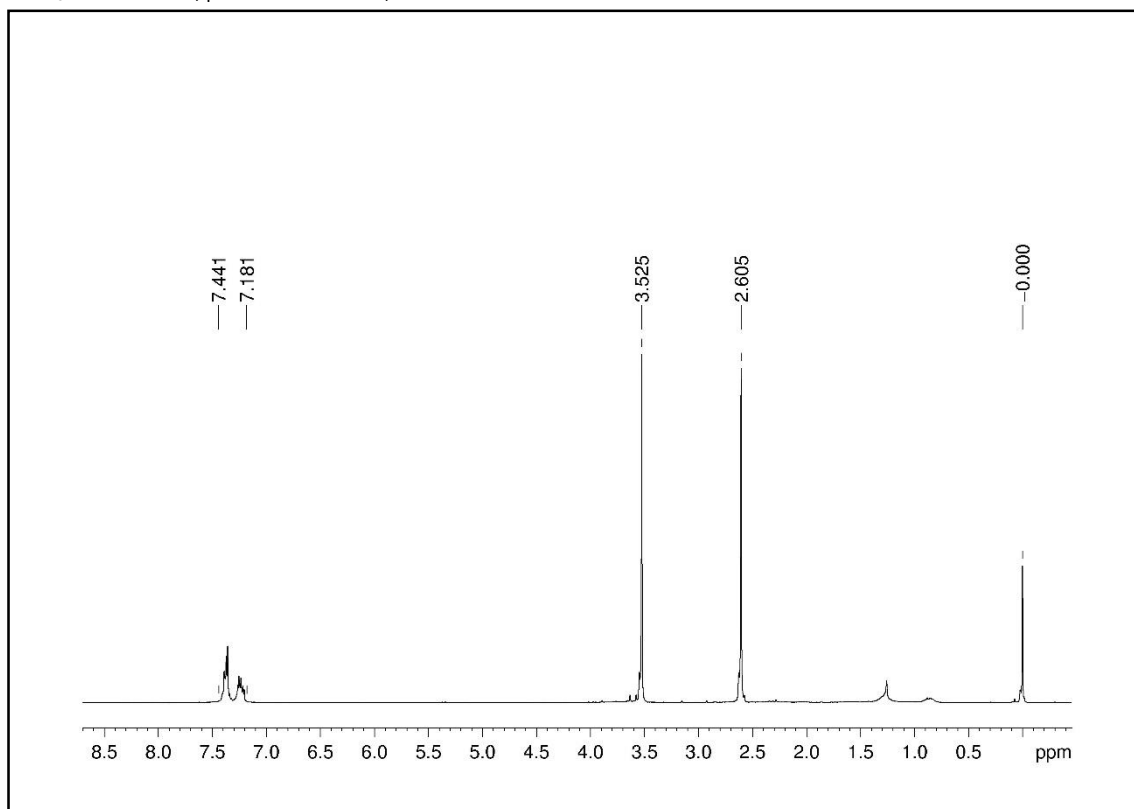
Composto 7: Cloridrato de 4-fenilpiridina-3,5-dicarboxilato-2,6-dimetila



Em um balão de fundo redondo uma amostra da di-hidropiridina **15** (0,1 g, 0,33 mmol) foi dissolvida em diclorometano (2 mL), em seguida o  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  (0,14 g, 0,16 mL, 0,99 mmol) foi adicionado. A mistura foi protegida da luz e agitada a 0 °C por 5 horas. O solvente da mistura reacional foi evaporado e o resíduo foi cromatografado (5:2) como fase móvel. A segunda fração eluída teve seu solvente evaporado, obtendo um sólido branco. Ao produto foi adicionado diclorometano (2 mL) e ácido clorídrico (116  $\mu\text{L}$  (36-38% p/p; 1,98 mmol). A solução foi particionada em água. A fração orgânica foi concentrado obtendo o produto puro na forma de cloridrato (62 mg, 62 % rendimento). **RMN  $^1\text{H}$ :** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,44 (m, 3H, fenil); 7,18 (m, 2H, fenil); 3,52 (s, 6H,  $\text{COCH}_3$ ); 2,60 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$ :** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 168,3 (2C,  $\text{C}=\text{O}$ ); 155,5 (1C, C4); 154,1 (2C, C2/C6); 136,4 (2C, C3/C5); 128,5 (1C, fenil); 128,2; 127,8; 126,9 ( $5\text{CH}$ , fenil); 52,1 (2C,  $\text{COCH}_3$ ); 22,8 (2C,  $\text{CH}_3$ ). IV:  $\nu_{\text{max}}$  2924  $\text{cm}^{-1}$ ; 2854  $\text{cm}^{-1}$  ( $-\text{N}=\text{N}-$ ); 1724  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{COCH}_3$ ); 1558  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ). Q-TOF  $m/z$  calc, for  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ ,  $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{NO}_4^+$  : 300,1230; encontrado: 300,1188.

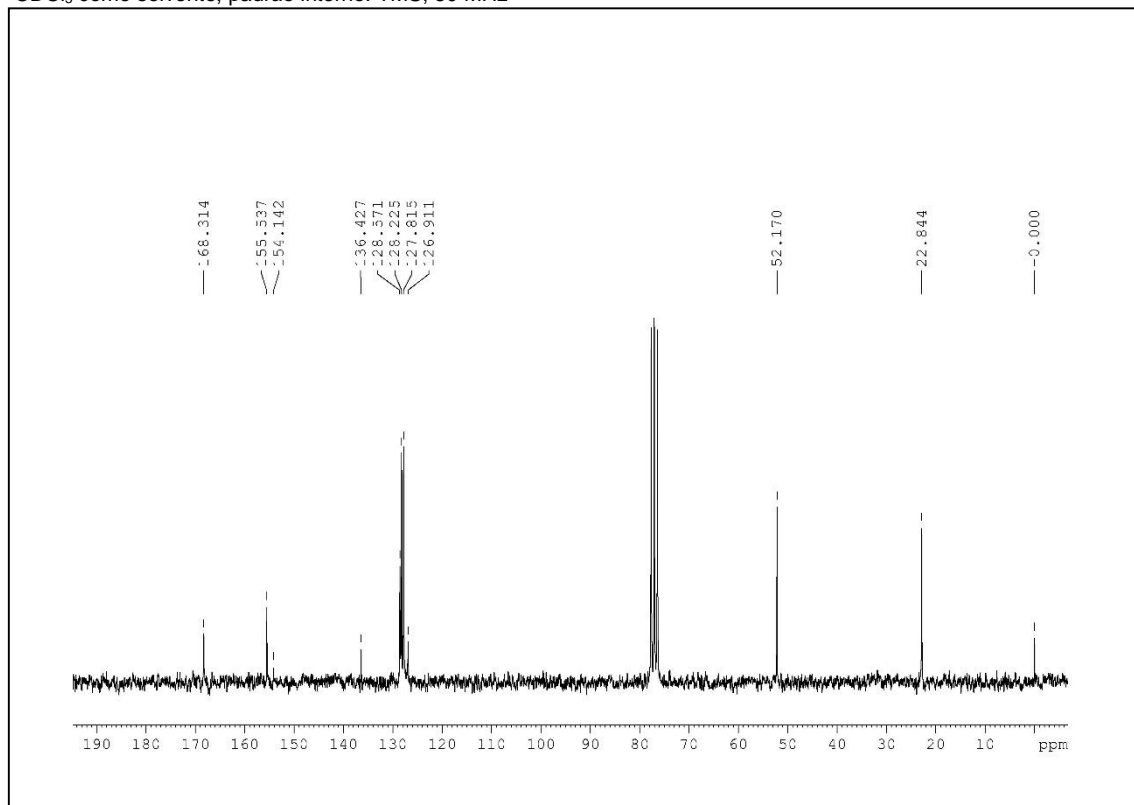
## Espectro de RMN $^1\text{H}$ - composto 7

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 200 MHz



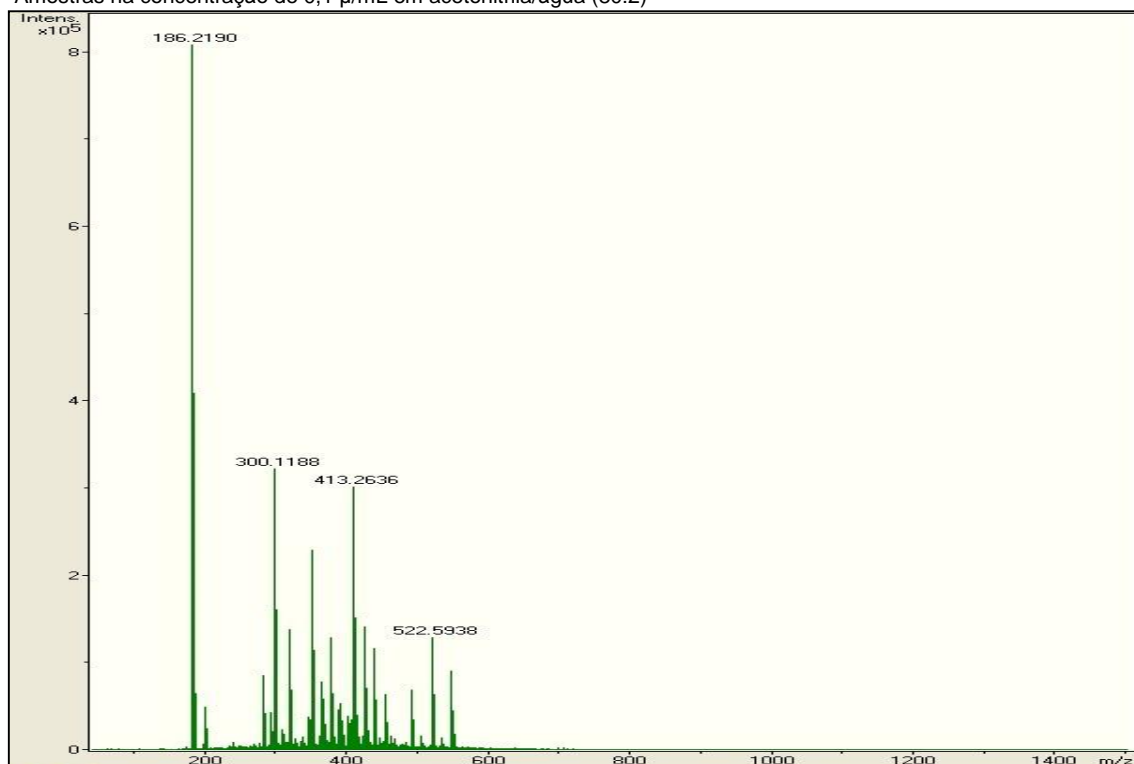
## Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ - composto 7

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 50 MHz

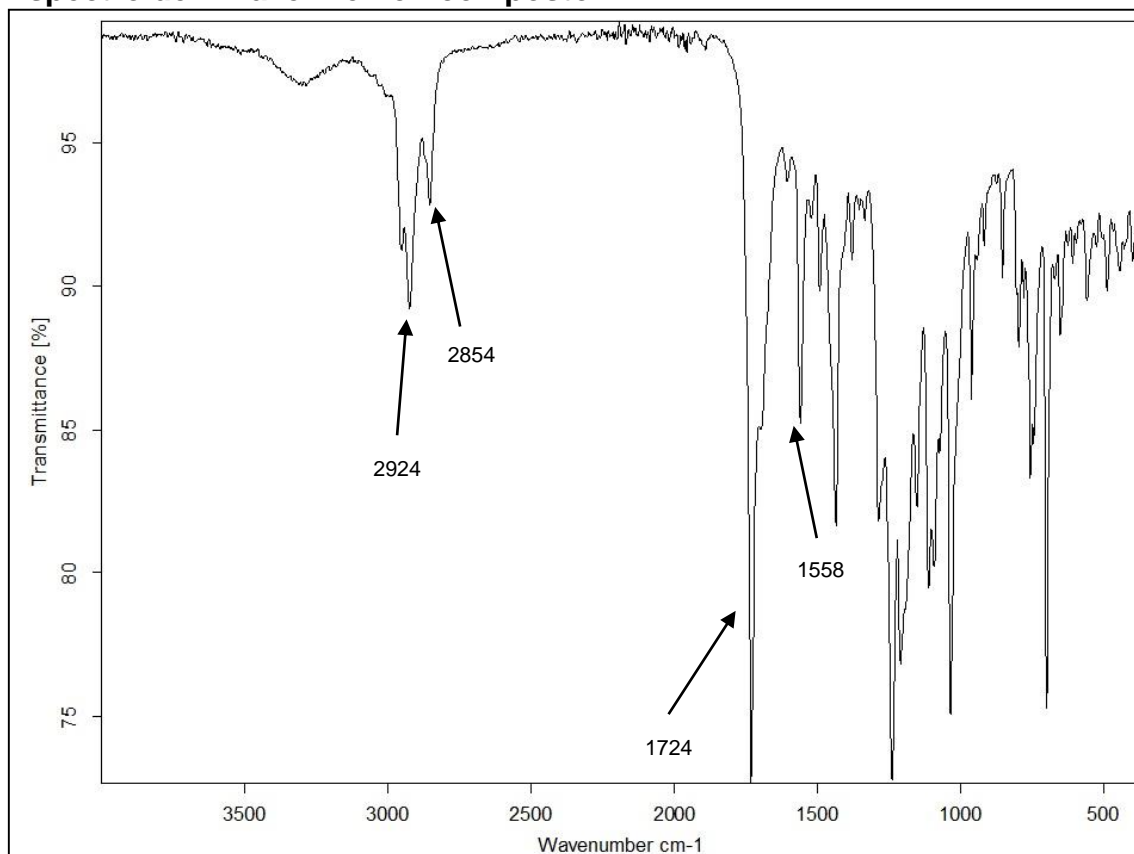


## Espectro de massa- composto 7

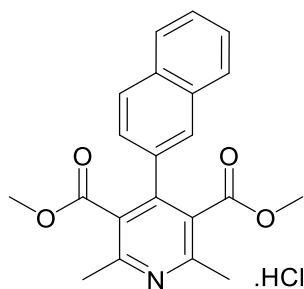
\* Amostras na concentração de 0,1 µ/mL em acetonitrila/água (80:2)



## Espectro de infravermelho - composto 7



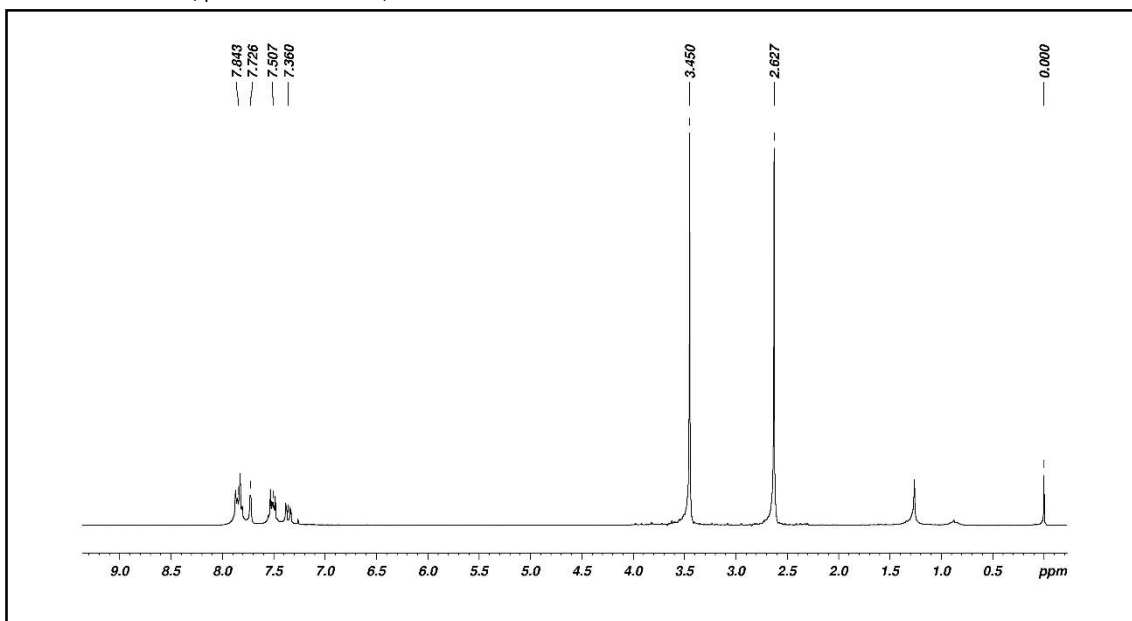
Composto 8: Cloridrato de 4-(2naftil) piridina-3,5-dicarboxilato-2,6-dimetila



Em um balão de fundo redondo uma amostra da 1,4-di-hidropiridina **16** (0,1 g, 0,28 mmol) foi dissolvida em diclorometano (2 mL), em seguida o  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  (0,12 g, 0,1 mL, 0,84 mmol) foi adicionado. A mistura foi protegida da luz e agitada a 0 °C por 5 horas. Após o término da reação, o solvente foi evaporado e o resíduo foi cromatografado em coluna de sílica gel usando ciclohexano/acetato de etila (5:2) como fase móvel. A segunda fração eluída apresentou o produto puro na forma de um sólido branco. Ao produto foi adicionado diclorometano (2 mL) e ácido clorídrico (100  $\mu\text{L}$  (36-38% p/p; 1,7 mmol). A solução foi particionada com água. O solvente da fração orgânica foi evaporado, obtendo o produto na forma de cloridrato (63,3 mg, 64 % rendimento). **RMN  $^1\text{H}$** : (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,84 (m, 3H, fenil); 7,72 (dd,  $J=6,8$  Hz, 1H, fenil); 7,50 (m, 2H, fenil); 7,36 (dd,  $J=6,8$  Hz, 1H, fenil); 3,45 (s, 6H,  $\text{COCH}_3$ ); 2,62 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$** : (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 168,3 (2C,  $\text{C=O}$ ); 155,6 (1C, C4); 146,3 (2C, C2/C6); 133,8 (2C, C3/C5); 132,9; 132,8 (2C, fenil); 128,2; 127,9; 127,7; 127,2; 126,7; 126,6; 125,5 (7 $\text{CH}$ , fenil); 127,1 (1C, fenil); 52,2 (2C,  $\text{COCH}_3$ ); 22,8 (2C,  $\text{CH}_3$ ). IV:  $\nu_{\text{max}}$  3198  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}$ , Naftil); 2920  $\text{cm}^{-1}$ ; 2850  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N=}$ ); 1724  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{COCH}_3$ ); 1557  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ). Q-TOF  $m/z$  calc, para  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ ,  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_4^+$ : 350,1387; encontrado: 350,1490.

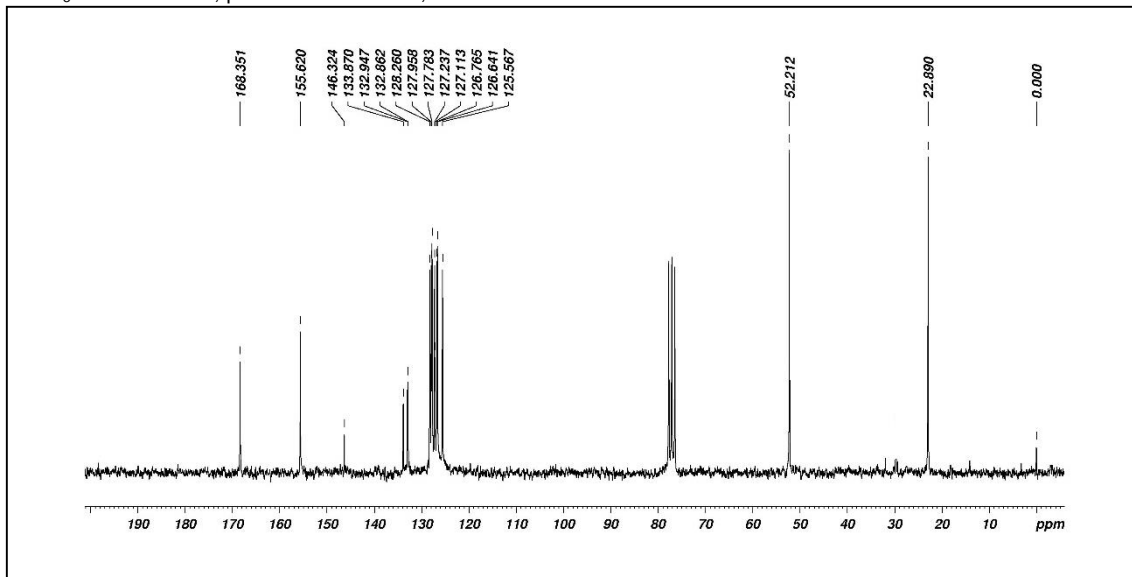
## Espectro de RMN $^1\text{H}$ - composto 8

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 200 MHz



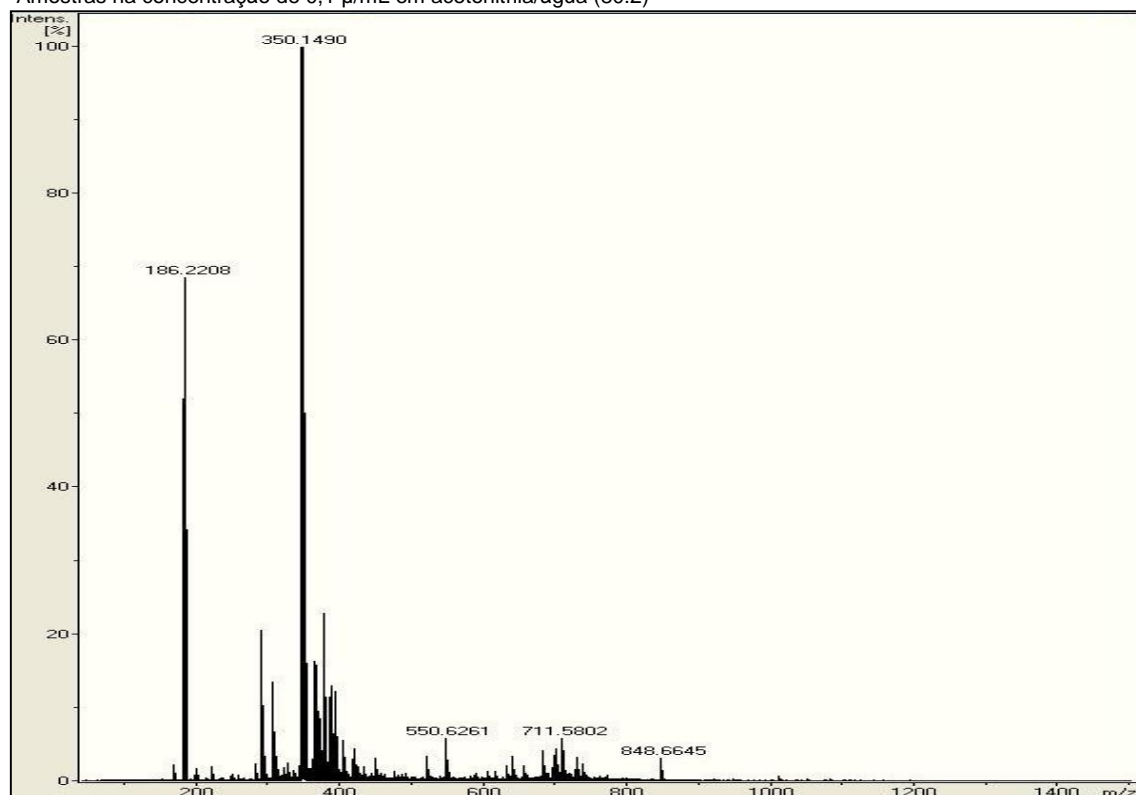
## Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ - composto 8

\* $\text{CDCl}_3$  como solvente, padrão interno: TMS, 50 MHz



## Espectro de massa- composto 8

\*Amostras na concentração de 0,1 µ/mL em acetonitrila/água (80:2)



## Espectro de infravermelho - composto 8

